



# УЧЕБНА КНИГА

текстове за продължаващо  
медицинско обучение

# 2019

---

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

---

**AMGEN**<sup>®</sup>



**MYLAN**<sup>®</sup>

**Actavis**



**Boehringer  
Ingelheim**



# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

---

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ





# УЧЕБНА КНИГА 2019

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

---

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО  
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*Под редакцията на  
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, дм*



**АРТ ТРЕЙСЪР**

Варна, 2019



*МОРЕ 2019 благодари на Roche, Novartis, Eli Lilly, Astellas, Johnson&Johnson, MSD и Sanofi за подкрепата в издаването на тази учебна книга*

Версия на учебната книга може да бъде изтеглена от официалния сайт на *МОРЕ* и от приложението *МОРЕ онкологични ръководства*

© Асен Дудов, Ася Консулова, Благовеста Генева, Валентин Иванов, Валерия Калева, Велислава Донкина, Димитър Калев, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Желязко Арабаджиев, Захари Захариев, Иван Казмуков, Ирена Костадинова, Камен Недев, Красимир Николов, Мариела Василева, Милен Караиванов, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Николай Йорданов, Николай Николов, Павел Бочев, Радослав Петков, Соня Сергиева, Станислава Панайотова, Татяна Хаджиева, Ярославa Маринчева – автори, 2019

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2019

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2019

ISBN 978-619-7094-45-9

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com) – официален сайт на *МОРЕ 2019*

Под егидата на  
Община Варна











## ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е част от работата на експертния борг за поведение при простатен карцином, *MOPE 2019*. Замислена е като сборник от статии в стил State of the Art. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология, и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва 16 статии върху най-съвременните диагностични и терапевтични модели при простатен карцином. Всички автори текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с дефинирани степени на препоръчителност. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на юбилейната Десета национална конференция *MOPE 2019* е работена и се публикува паралелно с обновената версия на *Националното ръководство за поведение при простатен карцином* и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев  
*Председател на Организационен комитет MOPE 2019*



////////////////////////////////////

**ПОДХОДЪТ GRADE – УНИВЕРСАЛЕН ЛИ Е ЗА  
ОЦЕНКА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА И ЗА ИЗРАБОТВАНЕ  
НА РЪКОВОДСТВА**

////////////////////////////////////

**доц. г-р Димитър Калев, гм<sup>1</sup>**  
**доц. г-р Валерия Калева, гм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>СБАЛОЗ *Д-р Марко Марков* – Варна

<sup>2</sup>УМБАЛ *Св. Марина* – Варна



# ПОДХОДЪТ GRADE – УНИВЕРСАЛЕН ЛИ Е ЗА ОЦЕНКА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА И ЗА ИЗРАБОТВАНЕ НА РЪКОВОДСТВА

доц. д-р Димитър Калев, гм<sup>1</sup>  
доц. д-р Валерия Калева, гм<sup>2</sup>

<sup>1</sup>СБАЛОЗ Д-р Марко Марков – Варна

<sup>2</sup>УМБАЛ Св. Марина – Варна

## ОБЗОР

Статията е литературен обзор за подхода GRADE, като система за оценка на качество на доказателства и за степенуване на препоръки в клинични ръководства. Подробно се проследява структурата на метода, регламентиращ четири стъпки за разработване на препоръки: (1) рамкиране на клинични въпроси (PICO) и систематичен анализ на доказателства; (2) оценка на качество (сигурност) на доказателствата; (3) степенуване на препоръчителност по сила и (4) представяне на препоръки с определена сигнификантност (категорична или условна). Анализирани са предимствата и недостатъците на подхода. Разгледана е модификацията му, предложена от експертния борд на *MOPE 2019*. Формулирани са изводи за актуалността на GRADE в българската клинична онкология.

## Увод

Ръководствата за клинична практика, основани на доказателства (EBCPG), тиражирани в съвременната клинична онкология, използват различни методологични концепти за оценка на доказателства и за стратифициране на препоръки към клиницистите. Може би най-използвана (поне в Европа) е системата на Оксфордския център за медицина, основана на доказателства (OCEBM),<sup>1,2</sup> в която експертите, автори на клинични ръководства, оперират с две таб-

лице за критичен анализ, съответно за ниво на доказателственост (LE, от 1 до 5) и за степен на препоръчителност (GR, от A до D). Изтъквано предимство на този подход е наличието на отделни класове препоръки за диагностични тестове и за терапевтични интервенции. Не всички системи, обаче, използват една и съща йерархия от изследвания, поради което резултатите могат да бъдат значително променени. Например Националният раков институт (NCI) в САЩ не класира систематичните анализи (СА-и) по-високо от рандомизираните клинични проучвания

(РКП-я).<sup>3</sup> Най-популярните засега онкологични ръководства – на Националната обща ракова мрежа (NCCN) в САЩ дефинират категориите за доказателственост, комбинирайки нива на доказателственост със степени на експертен консенсус (47 мултидисциплинарни панела с по 25-30 експерти във всеки).<sup>4</sup> На практика малка част от терапевтичните препоръки на NCCN се основават на най-високо ниво на доказателственост, особено за хирургични интервенции.<sup>5</sup> Няколко други институции, браншови асоциации (ESMO, EUA, ASTRO) и научни списания са приели вариации на системите за класификация. От друга страна, различните клинични специалности често формулират различни клинични въпроси (EBM CQ) за търсене и анализиране на доказателства. Явно, използването на различни системи може да доведе до алтернативни резултати, затрудняващи клиничното мислене с объркващи фактори. В крайна сметка беше признато, че видът и нивата на доказателства трябва да бъдат максимално унифицирани в системи, които използват сходна йерархия от изследвания.

В края на първата декада на 21. век се публикуваха първите концепции за подхода GRADE, който най-адекватно синхронизира въпроси, доказателства и клинични препоръки, и още тогава той беше определен като “система на бъдещето”.<sup>6</sup>

## GRADE – дефиниции и алгоритми

Подходът GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) е система за оценка на качество на доказателства (в СА-и и клинични ръководства) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Системата представлява структуриран процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.<sup>7</sup>

Първата стъпка включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства.<sup>8</sup> Методологията е свързана с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати. Технологията за формулиране на клинични въпроси се обозначава с абревиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервенция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция (компаратор) – резултати. Структурата и рамкирането на PICO е специфично обусловено от областта, в която се задава клиничният въпрос – етиология, превенция/скрининг, диагноза, прогноза/предикция и терапия (Табл. 1).<sup>9</sup>

Таблица 1. Рамкиране на PICO според медицинската област на клиничния въпрос<sup>9</sup>

Тип на въпрос	Р Пациентски проблем (или популация)	І Интервенция	С Сравнение или контрола	О Резултат
Етиология	Рискови фактори, настоящи симптоми или общо здравно състояние	Интервенция или експозиция – индикация за сила/доза на рисков фактор, продължителност на експозиция	Обикновено – не-приложимо	Степен на смъртност, преживяемост или прогресия на болестта



## ПОДХОДЪТ GRADE – УНИВЕРСАЛЕН ЛИ Е ЗА ОЦЕНКА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

Тип на въпрос	Р Пациентски проблем (или популация)	І Интервенция	С Сравнение или контрол	О Резултат
<b>Превенция/ скрининг</b>	Рискови фактори или общо здравно състояние	Превантивна мярка, скринингов тест, медициментни или промяна в стила на живот	Друга превантивна мярка/тест или неприложимост	Степен на смърт- ност, преживяе- мост, неработоспо- собност
<b>Диагноза</b>	Специфична болест или състояние	Диагностичен тест или процедура	“Референтен стан- дарт“ за тест или „златен стандарт“ за болест или със- стояние	Оценка на диаг- ностична полза: чувствителност, специфичност, кое- фициент на вероят- ност (OR)
<b>Терапия</b>	Болест или състоя- ние на пациента	Терапевтична мярка – медикаментни, хи- рургическа, лъчеле- чебна интервенция или промяна в начин на живот	Стандартен под- ход, друга интер- венция или плацебо	Степен на преживя- емост, смъртност или контрол на бо- лест/симптом
<b>Прогноза/ предикция</b>	Продължителност и тежест на даден прогностичен фак- тор или предикти- вен тест	Обичайно време или изчакващо наблю- дение, или лечебен избор	Обикновено – не- приложимо	Степен на преживя- емост, смъртност или контрол на бо- лест/симптом

Процесът на оценка на резултатите за всяко RICO задължително започва с изработване (или издирване) на систематичен литературен обзор (анализ) (СА) и/или метаанализи (МА-и). Относителната важност на резултатите се отчита в 3 стъпки, всяка от които отговаря на въпросите *какво*, *кога*, *как* и *доказателство*: (i) предварителна класификация на резултатите като критични и значими; (ii) преоценка на относителната значимост на резултатите след преглед на доказателствата; (iii) преценка на баланса между желани и нежелани ефекти на дадена интервенция. Резултатите от СА-и могат да повлияят на предварителната преценка за относителната важност на резултатите, променяйки избора

на релевантни резултати или тяхното относително значение.

Систематичният анализ се приема за най-върхова точка в пирамидата на доказателствата, нарича се още изследователски синтез и се дефинира като методология, предписваща ясни, възпроизведими и прозрачни процеси за съпоставяне на най-добрите налични доказателства на конкретни клинични въпроси.<sup>8</sup> Различава се от конвенционалния литературен (разказвателен, наративен) обзор чрез придържане към ясен и точен метод за идентифициране, критична оценка и синтез на съответни първични оригинални изследвания (Табл. 2).<sup>10</sup>

Таблица 2. Сравнителни характеристики на систематичен анализ и наративен литературен обзор<sup>10</sup>

Характеристики	Систематичен анализ	Наративен/конвенционален обзор
Въпроси	Често фокусиран клиничен въпрос	Понякога с широк обхват
Източници и търсене	Ясна стратегия за търсене от множество база данни; обширни източници	Обикновено не са посочени
Селекция	Критерий-базирана селекция; равномерно приложена	Обикновено не е посочена
Оценяване	Строга критична оценка	Променлива
Синтез	Квантитативно (количествено) обобщение	Често квалитативно (качествено) обобщение
Заклочения	Основано на всички налични доказателства	Основано на отделни проби от доказателства
Степенуване	Всички доказателства са степенувани по качество	Могат или не могат да се степенуват по качество

Като форма за представяне на СА се използва метаанализът (МА), който се дефинира като количествени доказателства за ефективност, изпълнимост и/или целесъобразност на определени интервенции чрез употреба на статистически методи за комбиниране на резултати от независими, но подобни проучвания.<sup>11</sup> Накратко, МА е калкулация на определена ефективност, допринасяща за по-прецизна оценка, отколкото резултат от самостоятелно проучване.

Вариации на СА с по-ниска доказателственоост са метасинтезисът и цялостният преглед (comprehensive review). Метасинтезисът може да се дефинира като качествени доказателства за ефективност, изпълнимост и/или целесъобразност на определени интервенции чрез употреба на качествени методи за комбиниране на резултати от независими, но подобни проучвания.<sup>11</sup> Цялостният преглед пък е подход за интегриране на смесени (количествени и качествени) констатации и множество форми на доказателства (2 и повече).<sup>12</sup>

Когато липсват доказателствени резултати или са сравнително рядко срещани, или се случват през дълги периоди от време, експертите могат да предложат техни сурогати, които, разбира се, биха могли в бъдеще да се окажат погрешни.<sup>13</sup>

Някои общоприети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус, патологични класификации и др.) не могат да се формулират като PICO, не подлежат на квантитативни анализи и се представят във вид на референтен документ (наративен, тематичен, квалитативен анализ).

Втора стъпка в подхода GRADE е оценка на качеството (сигурност) на доказателствата.<sup>14</sup> Всички анализи на рандомизирани контролирани проучвания (РКП) стартират в оценката като висококачествени доказателства, а анализи на наблюдателни проучвания – като доказателства с ниско качество. Пет фактора могат да доведат до снижение и три фактора – до повишаване на качеството на доказателствата. В крайна сметка качеството на доказателствата за всеки резултат попада в една от четирите категории – *високо*, *умерено*, *ниско* и *много ниско* (Табл. 3).

## ПОДХОДЪТ GRADE – УНИВЕРСАЛЕН ЛИ Е ЗА ОЦЕНКА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

Таблица 3. Критерии за качество (сигурност) на доказателства<sup>15</sup>

Дизайн на проучване	Начално качество на доказателства	Снижение	Повишение	Качество на доказателства
Рандомизирано	Високо	Риск от отклонение -1 сериозен -2 много сериозен	Висока ефективност +1 силна +2 много силна	Високо (четири плюса: ++++)
	Умерено	Несъгласуваност/ непоследователност -1 сериозна -2 много сериозна	Доза на отговор +1 доказателство за степен	Умерено (три плюса: +++○)
Наблюдателно	Ниско	Косвеност -1 сериозна -2 много сериозна	Правдоподобност, но объркваща +1 би снизила доказани ефект <i>или</i>	Ниско (два плюса: ++○○)
		Неточност -1 сериозна -2 много сериозна	+1 би предложила фалшив ефект, ако резултатите показват неефективност	
	Много ниско	Отклонение спрямо публикация -1 вероятно -2 много вероятно		Много ниско (един плюс: +○○○)

При обсъждане на качество на доказателства често се появява объркване между доказателства и мнение, както и между качество на доказателства и сила на препоръчителност; към категорията *качество на доказателства*, не трябва да се отнасят следните феномени: (i) експертно мнение; експертите трябва да разкриват и изясняват доказателствата и да оценяват качеството им, а не да интерпретират мнения, произтичащи от доказателствата и тяхното тълкуване; (ii) релевантност между конкретно качество на доказателства и особена сила на препоръчителност; въпреки че е по-вероятно доказателства с по-високо качество да са свързани със силна препоръчителност, понякога доказателства с ниско или много ниско качество могат да доведат до силна препоръчителност. В контекста на изготвяне на препоръ-

ки оценките за качество на доказателства отразяват степеня на увереност на експертния борд, че оценките на ефективността са адекватни, за да подкрепят определено решение или препоръка (виж Табл. 4).

Трета стъпка в подхода GRADE е степенуване на препоръчителността по сила.<sup>14, 16</sup> Детерминира се от баланса между желани и нежелани резултати, към които се добавя стойността от оценката на предпочитанията на пациентите, заедно с качеството на доказателства.<sup>16</sup> Както препоръката, така и силата ѝ могат да бъдат променени чрез резултати от използване на алтернативни стратегии. В крайна сметка тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (EP) и резюме на констатациите (SoFs).<sup>7</sup> Профилът на доказателствата включва подробна преценка на всеки фактор,

определящ качеството на доказателства за всеки резултат, а резюмето на констатациите включва оценка на качеството на доказателства за всеки резултат, но не и на подробните решения, обосноваващи оценката. С други думи, EP и SoFs служат за различни цели и имат различни адресати: (i) EP предоставя информация за решенията, направени от експертите, и е предназначена за автори на обзори или за адресати, които поставят под въпрос оценката на качеството; от друга страна, помага на подготвящите SoFs, гарантирайки, че решенията им са систематични и прозрачни, позволяващи независима външна оценка; (ii) SoFs се използват от експертния борд, за да гарантира, че е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството; предназначени са за по-широка аудитория, включително за крайните потребители на клинични ръководства. Въз основа на EP и SoFs експертният борд класифицира желаните и нежелани резултати като “критични” и “важни, но не критични” и формулира препоръки или *за* (когато желаните резултати надвишават нежеланите), или *против* (когато е вярно обратното) конкретна стратегия, сравнявайки я с компаратор.

Силата на препоръчителност се класифицира в 2 категории – *силна* и *слаба*.<sup>13</sup> Подходът GRADE идентифицира 6 детер-

минанти за посока и сила на препоръките: (i) величина на оценките на ефекта от интервенциите върху важни резултати; (ii) доверие в тези оценки; (iii) оценки на типичните стойности и предпочитания; (iv) доверие в тези оценки; (v) вариабилност на стойностите и предпочитания и (vi) използване на ресурсите (Табл. 4).<sup>14</sup>

В определени случаи експертният борд може да откаже формулиране на препоръка *за* или *против* определен диагностичен или терапевтичен подход или да заключи, че препоръката е подходяща „само в клинично изпитване“. Съществуват две причини за отказ от препоръки: (i) изключително ниско доверие в оценката на ефективността и опасение, че препоръката би била твърде спекулативна; (ii) въпреки умерено или дори високо доверие в оценката на ефективността, компромисите са толкова балансирани, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.<sup>13</sup>

Последна стъпка в подхода GRADE е представяне на препоръки с определена сигнификантност.<sup>14</sup> Според силата на препоръчителност представянето използва или символна номерация (съотв. 1 и 2), или следните словосъчетания: (1) за силна препоръчител-

Таблица 4. Качество на доказателствата според доверие в оценките<sup>13</sup>

Качество на доказателства	Дефиниции на доверието в оценките
Високо	Силна увереност, че истинският ефект е близо до оценката на ефективността
Умерено	Умерена увереност в оценката на ефективността: истинският ефект вероятно ще бъде близо до оценката, но има вероятност да е съществено различен
Ниско	Ограничено доверие в оценката на ефективността: истинският ефект може да се различава съществено от оценката
Много ниско	Много малка увереност в оценката на ефективността: истинският ефект вероятно ще се различава съществено от оценката

## ПОДХОДЪТ GRADE – УНИВЕРСАЛЕН ЛИ Е ЗА ОЦЕНКА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

ност – “Клиницистите трябва (препоръчва се)...” или “Клиницистите не трябва (не се препоръчва)...”; (2) за слаба препоръчителност – “Клиницистите биха могли...” или “Условно се препоръчва (предлага се)...”, или “Ние правим квалифицирана препоръка за...”.

### GRADE – предимства и недостатъци

Подходът GRADE е много повече от рейтингова система, като тези, публикувани от различни институции за медицина, основана на доказателства. Той предлага прозрачен и структуриран процес за разработване и представяне на резюмета на доказателства за СА-и и ръководства, както и за изпълнение на стъпки, включени в разработването на препоръки. GRADE определя подхода за формулирането на въпроси, избора на резултати и оценката на тяхната важност, оценяването на доказателствата, включително изричното визиране на риска от различни отклонения, отчитането на неточности (широки доверителни интервали, CI), несъответствието и индиректността на резултатите в проучванията и др.<sup>17</sup> Освен това, GRADE предоставя на лекари и пациенти ръководство за използване на препоръки в клиничната практика, а на политици – насоки за използването им в здравната политика.

Системата GRADE е първият методологичен подход, който определя СА-и за оценка дали доказателствата трябва да бъдат понижени, например при РКП с лошо разпределение и високо отклонение. Освен това, GRADE е първият, който уточнява при какви обстоятелства доказателствата от дадено проучване могат да бъдат подобрени; например, когато размерът на ефекта е много голям, демонстрира се градиент на доза-отговор, а са налице обстоятелства, които традиционно се разглеждат като „слаб дизайн“ (напр. проучване за контрол на случаи), резултатите могат да се оценят като доказателства на ниво, про-

изведено в РКП от средно равнище.<sup>17</sup> В крайна сметка подходът екстрахира доказателства с прецизно дефинирана сила, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (EP) и резюме на констатациите (SoFs).

Накратко, GRADE е предназначен за анализи и насоки, разглеждащи алтернативни клинични стратегии за поведение, или интервенции, които могат да включват липса на интервенция (“нищо”) или настоящ “златен стандарт”. При разработването на GRADE експертите интерпретират широк кръг от клинични въпроси, включително скрининг, профилактика, прогноза/предикция, диагностика и терапия, поради което системата може да се прилага и по въпроси на рехабилитацията, общественото здраве и системите на здравеопазване.

Недостатъците на подхода GRADE биха могли да се резюмират в следните два аспекта: (1) ограничава тематичните периметри на клиничните ръководства единствено в границите на формулираните клинични въпроси (PICO); (2) редуцира обзорните текстове в ръководствата до СА-и и МА-и, лишавайки ги от технологично описание на диагностични и терапевтични интервенции. Накратко, GRADE стилизира тясно клиничните ръководства до наръчник от въпроси и отговори, лишавайки ги от възможност да бъдат четени като обучителни монографични текстове.

### Модификации на GRADE

Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], STFPHC [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид.<sup>17, 18</sup>

Експертният борд на *MOPE 2019* използва за първи път в България модифицирана

версия на GRADE за съставяне на ръководство за поведение при простатен карцином. Липсата на организационен и финансов ресурс за формиране на изследователски екипи за изработване на оригинални СА-и и МА-и налага търсене и използване на вече готови и публикувани референции. В този смисъл GRADE-модификацията, практикувана от българските панелисти, може да се дефинира като “реципрочен подход”, при който публикуваните готови СА/МА-и детерминират рамкирането на клинични въпроси (PICO), а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един СА/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богат и нееднозначен литературен субстрат.

## Заклучение

За съвременната клинична онкология подходът GRADE е най-съвършеният методологичен подход за оценка на качество на доказателства и за степенуване на препоръки в клинични ръководства, основани на доказателства. Предназначен е за анализи и насоки, разглеждащи алтернативни клинични стратегии за поведение. Системата е способна да анализира широк кръг от клинични въпроси (скрининг, профилактика, прогноза/предикция, диагностика и терапия) и може да се прилага в сферите на рехабилитацията, общественото здраве и системите на здравеопазване. Чрез изготвен профил на доказателствата предоставя информация за решенията, направени от експертите, и чрез резюме на констатациите гарантира, че експертният борд е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството. Използването на GRADE от доставчиците на онкологични грижи в България би могло да канализира

политическата мотивация и да усъвършенства медицинските проекти за модернизиране на националната клинична онкология.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ball C, Sackett D, Phillips B, et al. Levels of evidence and grades of recommendations. In: *EBM 2004* (Web site of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine). Available at: [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)
2. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick, March 2009. Available at: [www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/](http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/)
3. National Cancer Institute. Levels of evidence for cancer treatment studies: definition and use (PDQ), 2004. Available at: [www.cancer.gov/cancer\\_information/doc.aspx?viewid=2B9AC8C6-7202-4728-9DD0-77CA57170044](http://www.cancer.gov/cancer_information/doc.aspx?viewid=2B9AC8C6-7202-4728-9DD0-77CA57170044)
4. NCCN. Levels of evidence and consensus for recommendations. Available at: [www.nccn.org/professionals/development.aspx](http://www.nccn.org/professionals/development.aspx)
5. Buscariollo D, Lloyd S, Gross C, et al. Comparison of the level of evidence supporting practice guidelines in cancer care between therapeutic modalities. *Rad Oncol* 2012; 84 (35): S43
6. Richrds D. GRADING – levels of evidence. *EBD* 2009; 10 (1): 24-25
7. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-394
8. Dixon-Woods M, Agarwal S, Jones D, et al. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *J Health Serv Res Policy* 2005; 10 (1): 45-53
9. Schardt C, Adams MB, Owens T, et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Making* 2007; 7 (16); doi: 10.1186/1472-6947-7-16
10. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB, et al. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Int Med* 1997; 126 (5): 376-380
11. Urquhart Ch. Systematic reviewing, meta-analysis and meta-synthesis for evidence-based library and information science. *IR* 2010; 15 (3); Available at: <http://informationr.net/ir/15-3/colis7/colis708.html>

## ПОДХОДЪТ GRADE – УНИВЕРСАЛЕН ЛИ Е ЗА ОЦЕНКА НА ДОКАЗАТЕЛСТВА

---

12. Stratton SJ. Comprehensive reviews. *Prehosp Disast Med* 2016; 31 (4); doi: 10.1017/S1049023X16000649
13. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-725
14. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-735
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400
16. Balshem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406
17. Dijkers M. Introducing GRADE: a systematic approach to rating evidence in systematic reviews and to guideline development. *KT Update* 2013; 5 (1); Available at: [www.ktdrr.org/products/update/v1n5/](http://www.ktdrr.org/products/update/v1n5/)
18. Rehfues EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13; doi: 10.1186/1471-2458-13-9





////////////////////////////////////

**КЪДЕ Е БЪЛГАРИЯ НА КАРТАТА НА ЕВРОПА ЗА  
ЗАБОЛЯЕМОСТ, СМЪРТНОСТ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ  
ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**доц. д-р Надя Димитрова**

European Commission Joint Research Centre, Ispra, Italy



# КЪДЕ Е БЪЛГАРИЯ НА КАРТАТА НА ЕВРОПА ЗА ЗАБОЛЯЕМОСТ, СМЪРТНОСТ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ ОТ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Надя Димитрова

European Commission Joint Research Centre, Ispra, Italy

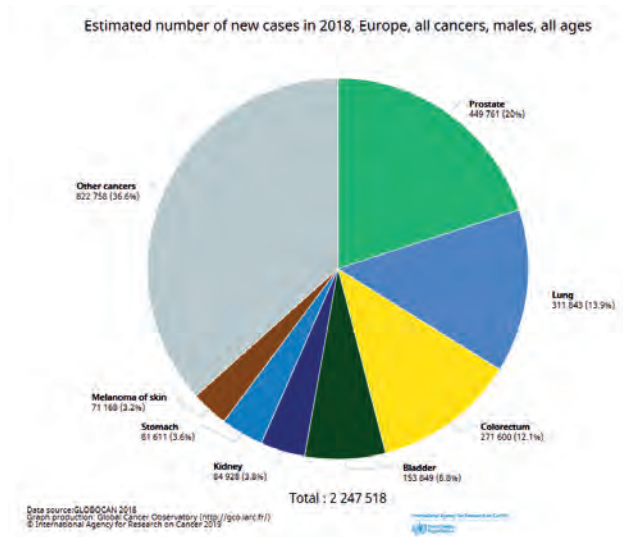
## ОБЗОР

Простатният карцином (ПК) е най-честа злокачествена болест при мъже в Европа. Цел на настоящата статия е да представи значимостта на заболяването в България и Европа. Използвани са данни от Европейската информационна система за рак и от проекта CONCORD-3 за заболяемост, смъртност и преживяемост. Заболяемостта през 2018 г. (прогнозни данни, стандартизиран показател на 100 000 мъже според нов европейски стандарт за популация) варира от 80.2 в Румъния до 265.2 в Ирландия. В България заболяемостта е 136.4, с 14% по-ниска от средната за Европейски съюз, но е с тенденция за увеличаване. Смъртността през 2018 г. (прогнозни данни, стандартизиран показател на 100 000 мъже според нов европейски стандарт за популация) варира от 22.7 в Италия до 73.9 в Естония. В България смъртността е 40.1 и е със 7% по-висока от средната за Европейски съюз, с тенденция за увеличаване, а преживяемостта е най-ниска сред европейските държави, участвали в проучването CONCORD-3 – 68%. Интерпретацията на тези факти насочва, че съвременните диагностични и терапевтични методи все още не са показали своето отражение върху епидемиологичните показатели в България така, както в други държави. Причините за това са комплексни и могат да се дължат както на социално-икономическия статус, така и на организацията на медицинското обслужване в страната, на което е необходимо да се обърне сериозно внимание от отговорните експерти и институции. Увеличаването на преживяемостта през последните години дава надежда, че българските пациенти с ПК могат да имат по-добра прогноза.

## Увод

Простатният карцином (ПК) е най-честа злокачествена болест при мъже в Европа. Според прогнозни данни за 2018 г. [Ferlay J, 2018] броят диагностицирани с

това заболяване е 450000 мъже или 20% от всички случаи на злокачествени болести при тях (Фиг. 1). Цел на настоящата статия е да представи значимостта на заболяването в България и Европа, използвайки актуални



**Фигура 1.** Разпределение (%) на новите случаи от злокачествени болести при мъже в Европа през 2018 г. (прогнозни данни, <https://gco.iarc.fr/today/>)

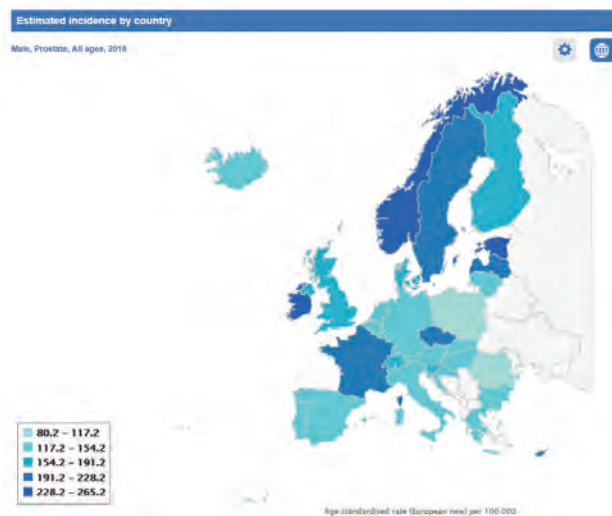
данни за епидемиологичните показатели за заболяемост, смъртност и преживяемост.

## Материали и методи

Използвани са данни от Европейската информационна система за рак (European Cancer Information System – ECIS, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>), предоставени от европейските ракови регистри в рамките на проекта „Заболяемост и смъртност в Европа“ (<https://encr.eu/encr-jrc-project>). Заболяемостта и смъртността са изчислени като стандартизиран показател на 100000 мъже според европейски стандарт за структура на популация от 2013 г. [EUROSTAT, 2013]. Прогнозните данни за 2018 г. са базирани на регистрираната заболяемост и смъртност през най-скорошния 10-годишен период, който за всеки от включените регистри е различен, но най-често е от 2005 г. до 2014 г. [Ferlay J, 2018]. Преживяемостта е представена като относителен дял (%) на пациенти с ПК, преживели най-малко 5 години след датата на диагноза, поставена през периода 2000-2014 г. [Allemani C, 2018].

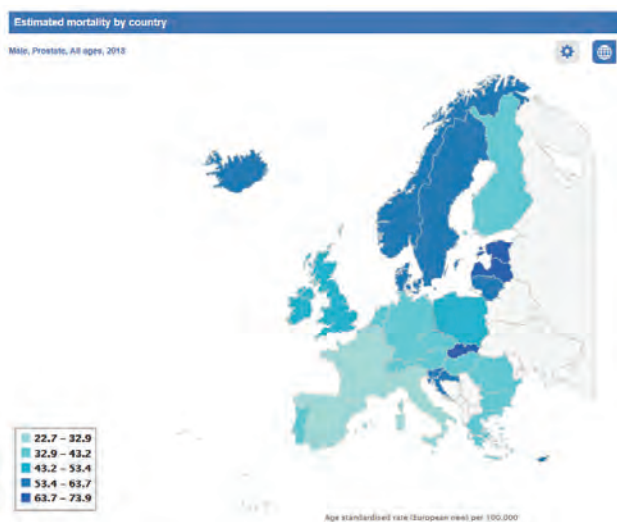
## Резултати

**Заболяемост.** Заболяемостта през 2018 г. (прогнозни данни, стандартизиран показател на 100 000 мъже според нов европейски стандарт за популация) варира от 80.2 в Румъния до 265.2 в Ирландия (Фиг. 2) [ECIS 2018]. В България заболяемостта е 136.4 и е с 14% по-ниска от средната за Европейски съюз (28 държави) (Фиг. 4). Тенденциите в заболяемостта от ПК през последните 20 години се различават между отделните държави в Европа, но съществуват сходства между държавите от един и същи регион. Например, в Източна Европа (вкл. България) заболяемостта се увеличава с около 4-9% средногодишно (Фиг. 5), в Северна и Южна Европа се стабилизира след увеличението, наблюдавано през 90-е години на миналия век, докато в Западна Европа тя категорично намалява, особено след 2000 г., с около 3% средногодишно [ECIS 2018, Bray F, 2010]. Характерно е увеличение на заболяемостта с напредване на възрастта след 45 години (Фиг. 6) и 70.9% от случаите с ПК в Европа се диагностицират при мъжете над 65 години [ECIS 2018].



**Фигура 2.** Заболяемост от ПК в Европа през 2018 г. (прогнозни данни, стандартизиран показател на 100000 мъже според нов европейски стандарт за популация)

## КЪДЕ Е БЪЛГАРИЯ НА КАРТАТА НА ЕВРОПА...

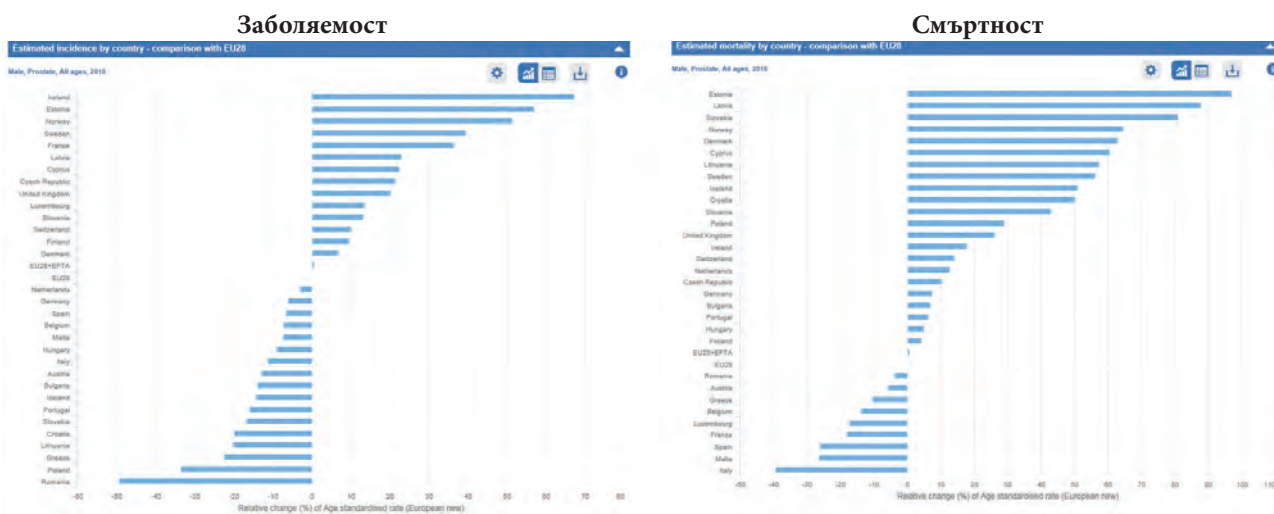


**Фигура 3.** Смъртност от ПК в Европа през 2018 г. (прогнозни данни, стандартизиран показател на 100 000 мъже според нов европейски стандарт за популация)

**Смъртност.** Смъртността през 2018 г. (прогнозни данни, стандартизиран показател на 100 000 мъже според нов европейски стандарт за популация) варира от 22.7 в Италия до 73.9 в Естония (Фиг. 3) [ECIS 2018]. В България смъртността е 40.1 и е със 7% по-висока от средната за Европейски съюз (28 държави) (Фиг. 4). Тенденциите в смъртността от ПК през последните 20

години се различават между отделните държави в Европа – в повечето от тях смъртността намалява с 3-6% средногодишно, но в някои държави, предимно от Източна Европа (вкл. България), тя се увеличава (Фиг. 5). Характерно е увеличение на смъртността с напредване на възрастта след 55 години (Фиг. 6) и 91.1% от починалите от ПК в Европа са мъже над 65 години [ECIS 2018].

**Преживяемост.** Преживяемостта (5-годишна, нетна, стандартизирана по възраст) на мъже с ПК, диагностицирани през периода 2010–2014 г. е над 90% в 14 държави в Европа (Исландия, Ирландия, Финландия, Латвия, Литва, Норвегия, Швеция, Италия, Португалия, Испания, Австрия, Белгия, Франция, Германия). В 9 европейски държави преживяемостта варира от 80% до 89% (Дания, Естония, Обединено кралство, Хърватия, Малта, Словения, Чехия, Нидерландия, Швейцария) и в Полша, Румъния и Словакия е между 75% и 79%. В България се наблюдава най-ниска преживяемост сред европейските държави, участвали в проучването – 68%, но е установено увеличение с повече от 20% от периода 1995–1999 г. до 2010–2014 г. (Фиг. 7). За същия период преживяемостта се увели-

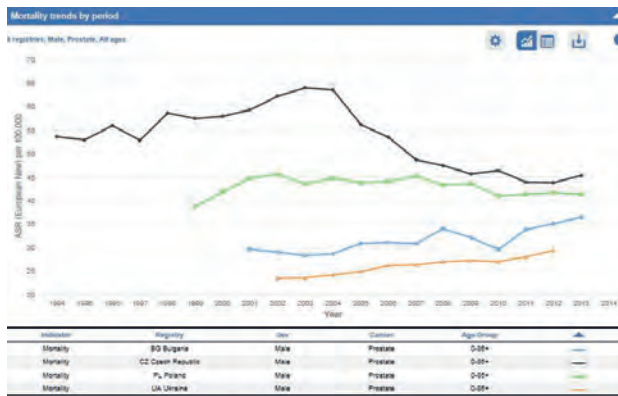


**Фигура 4.** Сравнителна разлика (%) на показателите заболяемост и смъртност от ПК за отделни държави със средните за Европейски съюз (28 държави) – прогнозни данни, стандартизиран показател на 100000 мъже според нов европейски стандарт за популация

Заболяемост



Смъртност

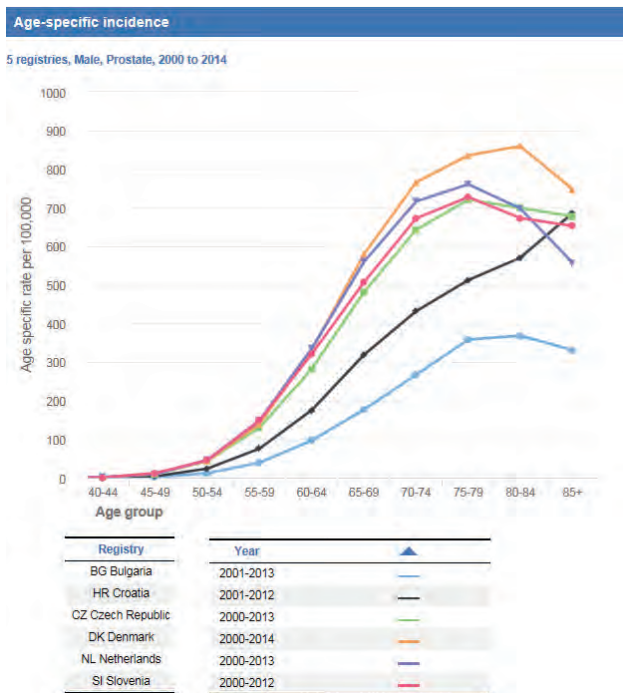


Фигура 5. Тенденции в заболяемостта и смъртността от ПК за избрани държави от Централна и Източна Европа – стандартизиран показател на 100000 мъже според нов европейски стандарт за популация

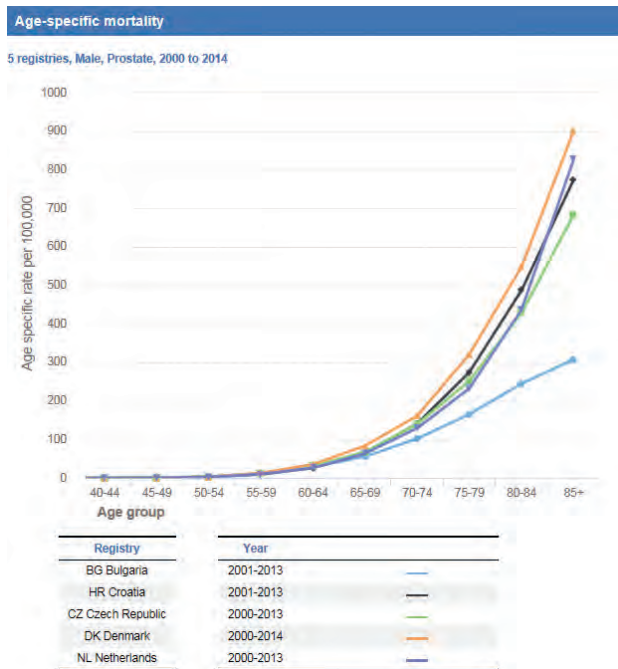
чава с 5–10% в Австрия и Португалия, с повече от 10% в 12 европейски държави (Финландия, Исландия, Норвегия, Швеция, Хърватия, Италия, Малта, Испания, Франция, Германия,

Нидерландия, Швейцария) и с повече от 20% в 9 европейски държави (Дания, Естония, Ирландия, Латвия, Литва, Обединено кралство, Словения, Чехия и Полша).

Заболяемост

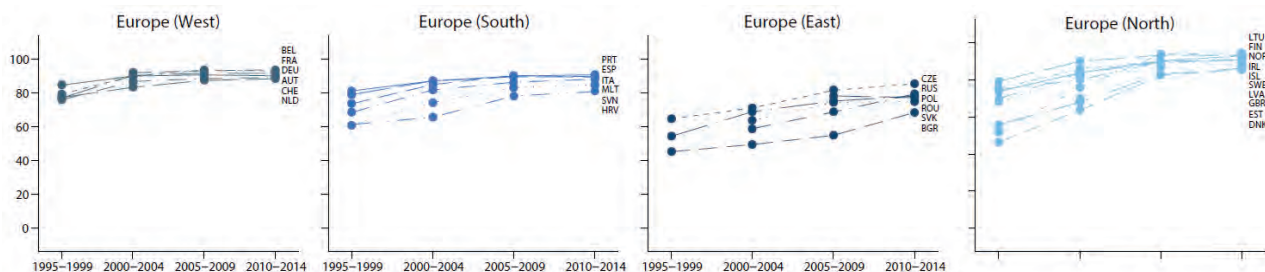


Смъртност



Фигура 6. Възрастова-специфична заболяемост и смъртност от ПК в избрани държави от Европа

## КЪДЕ Е БЪЛГАРИЯ НА КАРТАТА НА ЕВРОПА...



Фигура 7. Тенденци в преживяемостта (стандартизирана по възраст 5-годишна нетна преживяемост (%)) на пациенти с ПК, диагностицирани

### Обсъждане

Показателите за заболяемост, смъртност и преживяемост отразяват влиянието на рисковите фактори, диагностичната активност (вкл. PSA-тестване) и напредъка в лечението на пациентите с ПК. Етиологията на болестта остава неясна, тъй като установените рискови фактори (възраст, етническа принадлежност и фамилна обремененост) обясняват само частично вариациите в заболяемостта. Мутации в гени, рискови за ПК, са открити само при около 10% от пациентите и са асоциирани с леко увеличение на риска [Christensen GB, 2010; Eeles RA, 2009; Hoffmann TJ, 2015]. Различни проучвания представят доказателства за ролята на наднорменото тегло, обиколката на талията и ръста като рискови фактори, но те не са достатъчно убедителни, за да се вземат предвид при планирането на дейности за първична профилактика на ПК [Discacciati A, 2011]. Доказана е протективната роля на активната физическа дейност относно умерено намаляване на риска [Johnsen NF, 2009], но ролята на мълчопушенето [Kenfield SA, 2011] и на различни фактори, свързани с храненето (ликопен, калций, витамин Д, селен, омега-3-мастни киселини, кафе, статини), подлежи на допълнително изясняване [Etminan M, 2004; Etminan M, 2005, Allen NE, 2008]. Всичко това ограничава възможностите за специфична първична профилактика. Скринингът за ПК чрез PSA-

тестване е доказал своята ефективност за намаляване на смъртността, но поради диагностичиране на твърде много случаи, които не биха се изявили клинично, и провеждане на ненужни биопсии, приложението му е спорно [Schroder FH, 2014; Loeba S, 2014].

Наличието на заболяване без изявени симптоми е сравнително често, тъй като резултати от аутопсии са показали неизявен ПК при повече от половината мъже на възраст над 70 години [Konety BR, 2005], подобно на резултати от изследване на материал от цистопростатектомия по повод злокачествен тумор на пикочен мехур (25-45%) [Pritchett TR, 1988]. Тази особеност може да обясни рязкото повишаване на заболяемостта при въвеждането на PSA-тестване през 90-е години на миналия век, когато се откриват много латентни форми на болестта, съпътствано от намаляване на смъртността и увеличение на преживяемостта [Bray F, 2010; Trama A, 2015; Draisma G, 2009; Welch HG, 2009; Marcella SW, 2008]. Освен PSA-тестване, достъпът до диагностична техника и социално-икономическият статус също са фактори, които повлияват епидемиологичните показатели. Повишената информираност на населението за ПК, както и подобрената диагностика (трансректална ехография, (тънко) иглена биопсия), в допълнение към PSA-тестването, в развитите страни се последва от пик в нивата на заболяемост около 2000 г., дължащ се главно на диагностициране на cT2 тумори при мъже

на възраст под 75 години [Cremers RG, 2010]. Затова при интерпретиране на различията в епидемиологичните показатели трябва да вземат предвид социално-икономическия статус и дейността за ранна диагностика. Принос към намаляването на смъртността, наблюдавано в много европейски държави, имат подобреното лечение с модерни похвати за лъчелечение [Xiong T, 2014], нови хирургични подходи [Fossati N, 2015], подбор на пациентите с по-висок риск [Abeshouse A, 2015] и по-често приложение на активно наблюдение [Huland H, 2015; Briganti A, 2018; van der Poel HG, 2018; Cucchiara V, 2017].

Преживяемостта като показател, мониториран на популационно ниво, се интерпретира като обща оценка на цялостната ефективност на системата на здравеопазване относно грижата за пациентите със злокачествени болести [Allemani C, 2017]. Тази оценка може да се използва при вземането на решения за организация на здравеопазването с цел постигане на по-добър контрол на злокачествените болести и не трябва да се интерпретира като оценка на компетентността на отделни медицински специалисти, защото се изчислява за популация от пациенти. Примери от отделни държави показват, че публикуването на данни за преживяемостта на пациенти с различни злокачествени болести е провокирало приемане или актуализиране на националните стратегии за контрол на тези болести, за да се подобри диагностиката, лечението и проследяването им, което е дало добри резултати [Storm HH, 2008; Engholm G, 2016; WHO, 2017; Walters S, 2015; Independent Cancer Taskforce, 2015]. Наличието на данни за преживяемостта, които са сравними между отделни държави, се счита от изследователите за удобен инструмент при определяне на политики за намаляване на неравнопоставеност между пациенти от тези държави, осигурявайки достъп до ка-

чествено медицинско обслужване [Harlan LC, 2015]. Не само национални, но и международни организации използват резултати за преживяемост в свои програми и кампании за осигуряване на равен достъп до съвременно лечение [IAEA, 2015; OECD, 2017], както и за оценка на напредъка към осъществяване на целта за постигане на съществено подобрение на преживяемостта до 2020 г., определена в Световната декларация за рака от 2013 г. [UICC, 2013].

В България се наблюдава заболяемост, по-ниска от средната за Европейски съюз, с тенденция за увеличаване, смъртност, по-висока от средната за Европейски съюз, също с тенденция за увеличаване, както и най-ниска преживяемост. Разглеждайки тези факти заедно, анализът насочва, че съвременните диагностични и терапевтични методи все още не са показали своя ефект върху епидемиологичните показатели в България така, както в други държави. Причините за това са комплексни и могат да се дължат както на социално-икономическия статус, така и на организацията на медицинското обслужване в страната, на което е необходимо да се обърне сериозно внимание от отговорните експерти и институции. Увеличаването на преживяемостта през последните години дава надежда, че българските пациенти с ПК могат да имат по-добра прогноза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abeshouse A, Ahn J, Akbani R, et al. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015; 163: 1011-1025
2. Allemani C. The importance of global surveillance of cancer survival for cancer control: the concord programme. *Cancer Control* 2017: 19-22
3. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer* 2008; 98: 1574-1581



## КЪДЕ Е БЪЛГАРИЯ НА КАРТАТА НА ЕВРОПА...

---

4. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay, J et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: An overview. *EJC* 2010; 46: 3030-3052
5. Briganti A, Fossati N, Catto J, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: The european association of urology position in 2018. *Eur Urol* 2018; 74 (3): 357-368
6. Christensen GB, Baffoe-Bonnie AB, George A, et al. Genome-wide linkage analysis of 1233 prostate cancer pedigrees from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics using novel sumLINK and sumLOD analyses. *Prostate* 2010; 70: 735-744
7. Cremers RG, Karim-Kos HE, Houterman S, et al. Prostate cancer: trends in incidence, survival and mortality in the Netherlands, 1989-2006. *Eur J Cancer* 2010; 46 (11): 2077-2087
8. Cucchiara V, Cooperberg M, Dall'Era M, et al. Genomic markers in prostate cancer decision making. *Eur Urol* 2017; 73 (4): 572-582
9. Discacciati A, Orsini N, Andersson SO, et al. Body mass index in early and middle-late adulthood and risk of localised, advanced and fatal prostate cancer: A population-based prospective study. *Br J Cancer* 2011; 105: 1061-1068
10. Draisma G, Etzioni R, Tsodikov A, et al. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 374-383
11. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, et al. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. *Nat Genet* 2009; 41: 1116-1121
12. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN: cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic Countries, v. 7.3. Association of the Nordic Cancer Registries, Danish Cancer Society, 2016, <http://www.ancr.nu>
13. Etminan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2005; 16: 1125-1131
14. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 340-345
15. European Cancer Information System – ECIS, European Commission 2018, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>, accessed on 12 March 2019
16. EUROSTAT (2013). Revision of the European Standard Population. European Commission report, 2013.
17. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *EJC* 2018; 103: 356-387
18. Fossati N, Trinh Q-DC, Sammon J, et al. Identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer: A SEER-based study. *Eur Urol* 2015; 67 (1): 3-6
19. Harlan LC, Warren JL. Global survival patterns: potential for cancer control. *Lancet* 2015; 385: 926-928
20. Hoffmann TJ, Van Den Eeden SK, Sakoda LC, et al. A large multiethnic genome-wide association study of prostate cancer identifies novel risk variants and substantial ethnic differences. *Cancer Discov* 2015; 5: 878-891
21. Huland H, Graefen M. Changing trends in surgical management of prostate cancer: the end of overtreatment? *Eur Urol* 2015; 68 (2): 175-178
22. Independent Cancer Taskforce. Achieving world-class cancer outcomes: A strategy for England 2015-2020. London: NHS England, 2015
23. International Atomic Energy Agency. PACT's new campaign raises awareness of the persistent inequalities in access to lifesaving cancer services: PACT highlights the growing global divide in cancer survival rates. Vienna: IAEA; 2015
24. Johnsen NE, Tjønneland A, Thomsen BL, et al. Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2009; 125: 902-908
25. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 2011; 305: 2548-2555
26. Konety BR, Bird VY, Deorah S, Dahmouh L. Comparison of the incidence of latent prostate cancer detected at autopsy before and after the prostate specific antigen era. *J Urol* 2005; 174: 1785-1788
27. Loeba S, Bjurlina M, Nicholsonb J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65 (6): 1046-1055
28. Marcella SW, Rhoads, GG, Carson JL, et al. Prostate-specific antigen screening and mortality from prostate cancer. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 248-253

29. Organisation for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance 2017: OECD indicators. Paris, France: OECD Publishing; 2017
30. Pritchett TR, Moreno J, Warner NE, et al. Unsuspected prostatic adenocarcinoma in patients who have undergone radical cystoprostatectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1988; 139: 1214-1216
31. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study on Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384 (9959): 2027-2035
32. Storm HH, Gislum M, Engholm G. Cancer survival before and after initiating the Danish Cancer Control Plan. *Ugeskr Laeger* 2008; 170: 3065-3069
33. Trama A, Foschi R, Larranaga N, et al. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: Results from the EURO-CARE-5 study. *EJC* 2015; 51: 2206-2216
34. Union for International Cancer Control. World Cancer Declaration 2013. <http://www.uicc.org/world-cancer-declaration>
35. van der Poel HG, van den Bergh R, Briers E, et al. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *Eur Urol* 2018; 74 (1): 84-91
36. Walters S, Benitez-Majano S, Muller P, et al. Is England closing the international gap in cancer survival? *Br J Cancer* 2015; 113: 848-860
37. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1886-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1325-1329
38. WHO. Cancer prevention and control in the context of an integrated approach. Geneva: World Health Organisation, 2017
39. Xiong T, Turner RM, Wei Y, et al. Comparative efficacy and safety of treatments for localised prostate cancer: an application of network meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4 (5): e004285

////////////////////////////////////

**ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С  
ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**чл. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн**

Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София,  
Българска академия на науките



# ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

чл. кор. проф. д-р Драга Тончева, дбн

Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София,  
Българска академия на науките

## ОБЗОР

Простатният карцином (ПК) е обект на таргетни и геномни изследвания, които имат за цел да характеризират генетични фактори, отключващи молекулярно патологични механизми на туморогенеза. Развитието на секвениране от ново поколение (NGS) допринася за ефективно определяне на герминативни мутации, които създават риск за носителите им и могат да бъдат наследени.

Разкриването на герминативни генетични фактори, свързани с предразположеност към ПК, е важно за клиничната практика, тъй като ранното идентифициране на патогенни мутации в тумор-супресорни гени при зрели лица може да се използва за скрининг.

Въвеждането на NGS на ПК обогатява познанията за генетичното разнообразие на соматични мутации в туморите и динамиката на молекулярния образ в процеса на туморно развитие. Характеризирането на соматични мутации в метастатичен кастрация-рефрактерен ПК (мКРПК) служи за определяне на информиран индивидуален подход за поведение на лекарите.

Герминативните и соматични мутации се намират в сложни взаимодействия и все още са слабо проучени при ПК. Те представляват интерес за бъдещи задълбочени изследвания чрез провеждане на мащабни геномни анализи, които ще променят съществено превенцията и терапията на простатния карцином.

## Увод

Простатният карцином (ПК) се характеризира с клинична и генетична хетерогенност, определена от сложно взаимодействие между редки мутации, генни варианти с умерена пенетрантност и/или разпространени слабо експресирани варианти. Допуска се, че генетични фактори

играт роля за 40-50% от ПК. Фамилната история за ПК при роднина от първа степен (баща, брат, син) или за наследствени ракови синдроми (напр. наследствен карцином на гърда/овариален карцином (НВОС) или синдром на *Lynch*) е основен клиничен индикатор за наличие на наследствена компонента.

Някои от гените, създаващи предразположеност към карциноми, са известни и могат да бъдат изследвани за патогенни мутации при ПК, напр. *BRCA1* и *BRCA2* (свързани с НВОС-синдром), *BRCA1*, *BRCA2* и *ATM* (при 12% от пациентите с метастатичен ПК) и *HOXB13* (свързан с наследствен ПК), *MMR*-гени, свързани с поправка на ДНК-нарушения при синдром на *Lynch* и други.

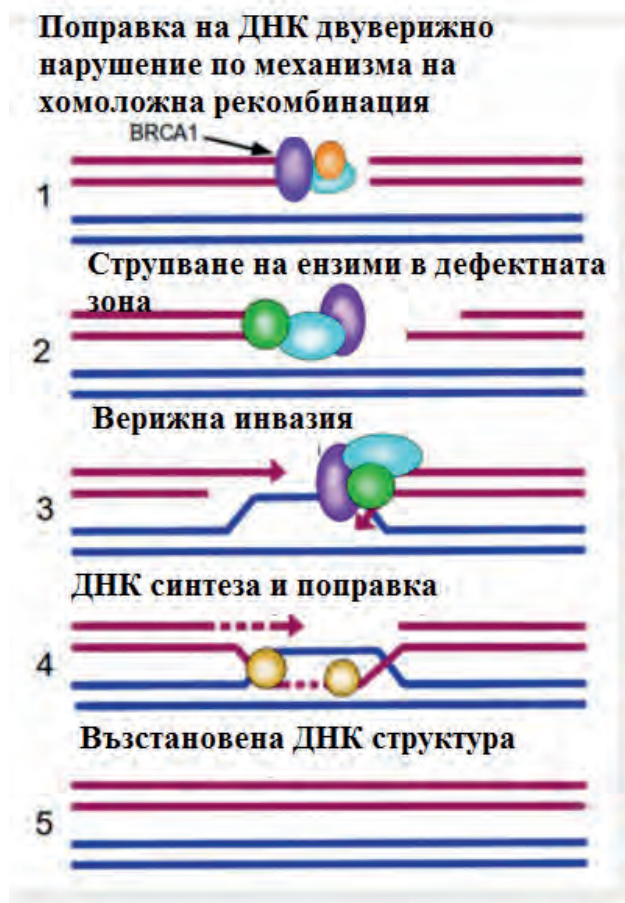
Мутационният анализ на тумор-супресорни гени е важен за определяне риска за карцином сред родственици на болния и неговото семейство и за по-младото поколение. Ключов фактор при взимане на информирано решение за генетично изследване е получаване на компетентно генетично консултиране преди извършване на изследване и след получаване на резултат.

### **Простататен карцином при фамилии с наследствен карцином на гърда/овариален карцином (НВОС)**

Наследственият карцином на гърда и овариален карцином се дължи на генетична предразположеност, която повишава доживотния риск за други карциноми, включително ПК. Рискът е фамилен, тъй като патогенни мутации се предава в поколенията. Клиничните критерии за НВОС-синдром и за насочване на пациенти към медико-генетичен кабинет за преценка на генетичен риск и за генетично изследване са следните: (а) индивиди от фамилии с диагностицирани мутации в *BRCA1*- и *BRCA2*-гени; (б) случай с лична история за карцином на гърда (КГ) и  $\geq 1$  родственик: (i) диагноза на заболяване, поставена  $\geq 50$  години с  $\geq 1$  близък роднина с КГ на възраст 50 години и/или  $\geq 1$  близък роднина с епителен овариален карцином (ОК) на всяка възраст; (ii) два КГ, първият диагностициран  $\leq 50$  години; (iii) поставена диагноза  $\leq 60$  години с тройно негативен

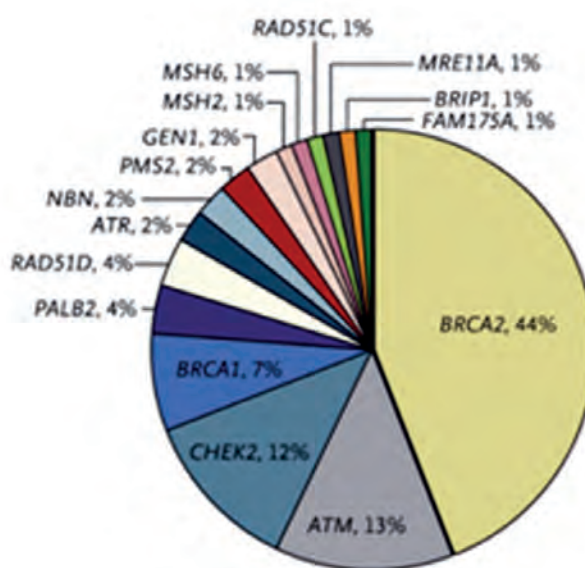
КГ; (iv) поставена диагноза  $\leq 50$  години с ограничена фамилна история; (v) поставена диагноза на всяка възраст с  $\geq 2$  близки родственици с КГ и/или епителен ОК на всяка възраст; (vi) поставена диагноза на всяка възраст с  $\geq 2$  близки родственици с карцином на всяка възраст; (vii) близък роднина с КГ при мъже; (viii) лице от етнос, асоцииран с висока честота на патогенни мутации (напр. Ашкенази евреи); (ix) лична история за епителен ОК; (x) лична история на мъж с КГ; (xi) лична история на панкреасен карцином на всяка възраст с  $\geq 2$  близки родственици с КГ и/или ОК, и/или панкреасен карцином на всяка възраст; (в) без лична история за КГ, но при  $\geq 1$  от следните случаи: (i) кръвни родственици от първа или втора степен, които отговарят на някои от по-горните критерии; (ii) кръвен роднина от трета степен с КГ и/или ОК с  $\geq 2$  близки родственици с КГ ( $\geq 1$  с КГ, диагностициран  $\leq 50$  години) и/или ОК.

Основни генетични фактори, асоциирани с НВОС, са патогенни мутации в *BRCA1*- и *BRCA2*-гени. *BRCA1*- и *BRCA2*-гените кодират синтеза на тумор-супресорни протеини, които участват в извършване на поправка на нарушения в ДНК-молекулата по механизма на хомоложната рекомбинация и осигуряват стабилност на генетичния материал в клетката (Фиг. 1). Патогенни герминативни мутации в един от двата гена нарушават структурата и функцията на генния продукт, водят до натрупване на допълнителни генетични промени и създават предразположеност към различни типове карциноми: КГ (рискът до 80-годишна възраст на жени с патогенна мутация е 72% в *BRCA1* и 69% в *BRCA2*)<sup>1</sup>, ОК (съотв. 44% в *BRCA1* и 17% в *BRCA2*), карцином на Фалопиева тръба<sup>2, 3</sup>, първичен перитонеален карцином<sup>4</sup>, КГ при мъже (по-често мутации в *BRCA2*)<sup>5</sup>, ПК<sup>6</sup> и карцином на панкреас<sup>7, 8</sup>.



**Фигура 1.** Поправка на двуверижни ДНК-дефекти по механизма на хомоложна рекомбинация с участието на *BRCA1* (от *Buddhini Samarasinghe, 2013, <http://www.jargonwall.com/cancer/hallmarks-cancer-7-genome-instability-mutation/>*)

Карциномът на гърда при мъже най-често се свързва с патогенна мутация в *BRCA2*-гена. Рискът при носители е съотв. 2.8% на възраст 70 години (95%CI 0.6-13.0%) и нараства до 6.9% на възраст 80 години (95%CI 1.2-38.6%) т.е. съотношението на риска (RR) е около 80 пъти. Простатният карцином също е по-висок при мутации в *BRCA2* в сравнение с *BRCA1*, съотв. 7.5% (95%CI 5.7-9.3%) на възраст до 70 години (RR 4.65; 95%CI 3.48-6.22). Мултицентрично проучване на пациенти с метастатичен ПК доказва, че честотата на герминативни мутации в гени, свързани с процеси на



**Фигура 2.** Честота на герминативни патогенни мутации при метастатичен ПК<sup>9</sup>

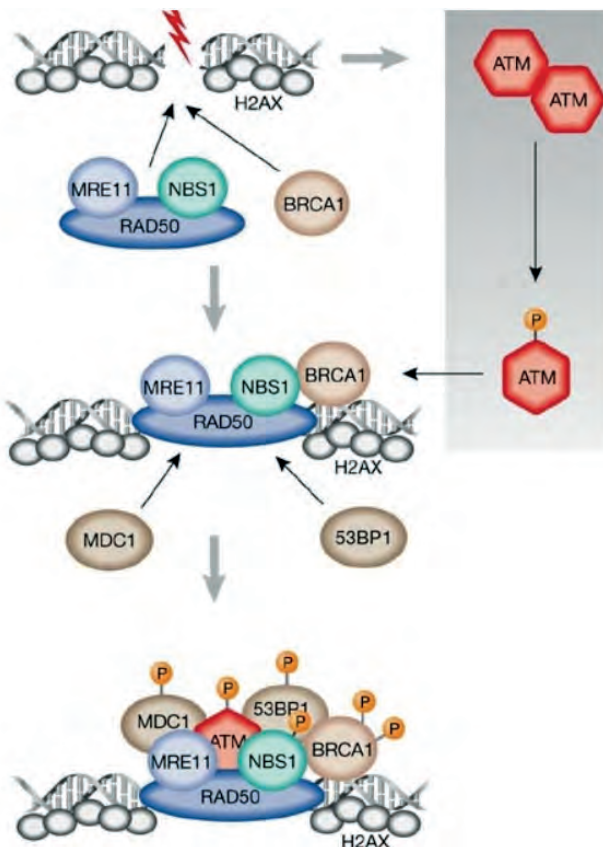
поправка на ДНК-нарушения, е 11.8%. Най-висока е честота на мутации в ген *BRCA2*, следван от *ATM*, *CHEK2* и *BRCA1* (Фиг. 2).

Генът *ATM* определя синтеза на ядрен протеин, който играе важна функционална роля в клетката – разпознава двуверижни увреждания на ДНК-молекулата, свързва се с дефектните места, активира ензими, които фиксират повредени вериги и участват в ефективното възстановяване на нарушеното място (Фиг. 3).

Герминативни патогенни мутации в *ATM* се асоциират в хомозиготно състояние с различни заболявания: синдром на атаксия-телеангиектазия, КГ, меланом и други карциноми, вкл. и ПК.

### Наследствен простатен карцином (НПК)

Този тип карцином има следните характеристики: (а) семейства с три или повече случаи с ПК; (б) ПК в три последователни поколения или (в) поне два роднини с поставена диагноза преди 55-годишна



Фигура 3. Поправка на двуверижни ДНК-гефекти с участие на ATM (<http://wleklinski.gen677s13.weebly.com/gene.html>)

възраст. По правило НПК се развива около 6 години по-рано от спорадичния карцином, но няма по-различно клинично протичане. Рискът при братя и синове на мъже с ПК е два пъти по-висок от популационния, увеличава се с броя на болните роднини и намалява с възрастта при поставяне на диагноза. Той е различен за отделните популации. От друга страна, НПК повишава риска за роднини от КГ, ОК, карцином на стомах и хепатоцелуларен карцином, болестта на *Hodgkin*, левкемия и меланом.

Критерият за фамилен ПК (ФПК) включва няколко болни роднини с ПК, които не отговарят на изискванията за НРС. При фамилна история се препоръчва да се определи риска и редовно да се провежда скрининг с определяне на PSA и дигитално рек-

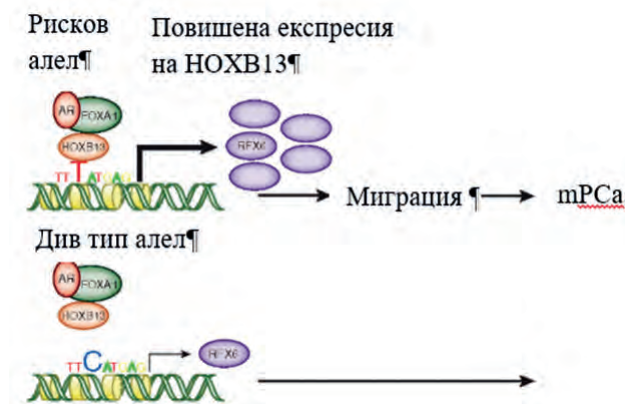
тално изследване.

Гените, които най-често се асоциират с НПК, са *HOXB13* и *BRCA2*.

Генът *HOXB13* принадлежи към голямата фамилия на хомеobox гени, която е съставена от 235 функционални и 65 псевдогени. Те са разположени върху почти всички хромозоми и дават инструкции за синтез на протеини, изграждащи много структури по време на ембрионалното развитие. Гените от тази фамилия са високо консервативни, затова мутации в тях могат да доведат до малформации. По правило *HOXB13*-генът дава инструкции за синтез на протеин, който се свързва със специфични ДНК-райони и регулира активността на други гени. Той действа като транскрипционен фактор, потиска растежа на карциномни клетки в простатата и супресира сигналния път на хормон-активирания андрогенен рецептор.

Рядък мутантен вариант в гена – *G84E* – намалява тумор-супресорната му функция и създава генетична предразположеност към НПК. Рисков алел на ген *HOXB13* повишава експресията на *RFXB*, иницира миграция на карциномни клетки на простатата и предсказва прогресия на болестта (Фиг. 4).

Проучване REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events), про-



Фигура 4. Рисков алел в *HOXB13*, асоцииран с метастатичен ПК (doi: 10.1038/ng.2881)



## ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

ведено за определяне на популационна честота на вариант *G84E*, включва 3508 лица с първоначална негативна биопсия на простата и последващи две биопсии през 2 години за карцином. Най-висока честота на *G84E* е определена в Северна Европа (1.06%), по-ниска в Западна Европа (0.60%), Северна Америка (0.31%). В бялата раса честотата на *G84E* е 0.99% и 0.24% при лица с позитивна и негативна биопсия ( $p = 0.01$ ). В случаи с позитивна биопсия тя е по-висока при пациенти със срещу такива без фамилна история (4.31% срещу 0.34%,  $p = 0.002$ ). При 4-годишно проследяване ПК е диагностициран в 53.8% при носители на мутация и в 22.0% при носители на див тип алел (OR 2.45; 95%CI 1.48-4.07).<sup>10</sup>

Патогенни мутации в гени *BRCA1/2* или *HOXB13* се наследяват по автозомно-доминантен тип и предаването на един мутантен алел в потомството е достатъчно да повиши генетичния риск за развитие на карцином. Генетичната предразположеност не е абсолютна, тъй като не всички носители на патогенни мутации развиват карцином. Много случаи на ПК не са свързани с наследени генни дефекти, а се дължат на соматични мутации.

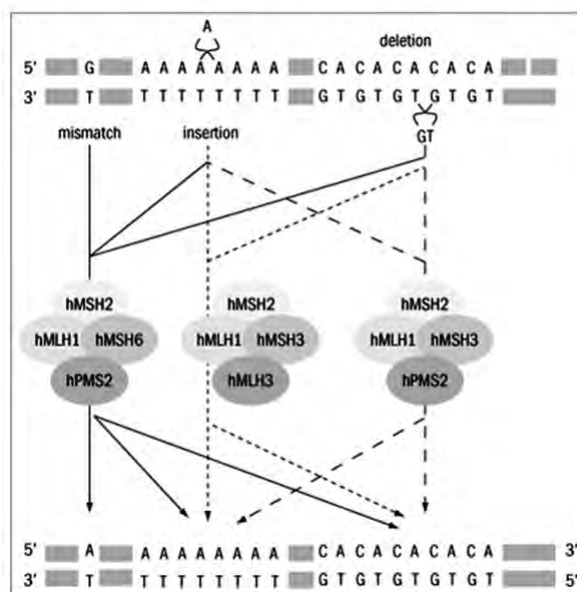
### Синдром на Lynch (LS)

Синдромът е известен като наследствен неполипозен колоректален карцином (HNPCC) и се характеризира с генетична предразположеност към различни типове карциноми: на дебело и право черво, ендометриум, стомах, гърда, яйчник, тънко черво, панкреас, простата, никочни пътища, черен дроб, бъбреци и жлъчни пътища. Честотата на LS сред колоректалните карциноми (КРК-и) е 5-6%, а сред ендометриалните карциноми е 2-3%.

Критериите за поставяне на диагноза за LS, дефинирани в ревизираното ръко-

водство Bethesda, са следните: (i) развитие на КРК или ендометриален карцином на възраст под 50 години; (ii) развитие на КРК, ендометриален карцином или друг вид карцином с туморен дефицит на *MMR*-гени или с високостепенна микросателитна нестабилност (MSI-H); (iii) развитие на КРК и други видове карциноми, свързани с LS поотделно или едновременно; (iv) КРК при един или повече роднини от първа степен (родители, братя и сестри и деца), които също имат или са имали друг карцином, свързан с LS, като една от тези карциномни болести се развива преди 50-годишна възраст; (v) КРК при двама или повече роднини от първа или втора степен (лели, чичовци, баби и дядовци, внуци и племенници) с друг карцином, свързан с LS.

Наследственият неполипозен КРК (HNPCC) се дължи на герминативни мутации в тумор-супресорните *MMR*-гени (*MLH1*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *PMS1* и *PMS2*). Те функционират координирано и се



Фигура 5. Модел за поправка на ДНК-дефектни бази (<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-31802009000100010>)

включват последователно при отстраняване на ДНК-дефекти, свързани с делеции, инсерции или погрешно включени бази по време на ДНК-репликация или рекомбинация. По време на ДНК-синтез гръщерната верига често включва грешни бази. Мутации в *MMR*-гени водят до геномна нестабилност и допринасят за възникване на *MSI* (Фиг. 5). Комплексът *MSH2-MSH6* разпознава погрешни инсерции или делеции на един или два нуклеотида; *MSH2-MSH3*-комплексът разпознава и поправя инсерции и делеции на 2 до 8 нуклеотида.

По правило *LS* се наследява по автосомно доминантен път, т.е. едно мутантно копие на гена е достатъчно, за да създаде генетична предразположеност към *LS*. Рискът за предаване на дефекта от родител в потомството е 50%.

Препоръките на Американската асоциация по медицинска онкология (*ASCO*) за *HNPCC* включват: (i) изследване на тумори при всички пациенти с *KPK* за дефицит на *MMR*-протеини с имунохистохимия и/или *MSI*; (ii) при доказване на загуба на експресия на *MLH1/PMS2*-протеини трябва да се извърши анализ за *BRAF V600E*-мутация или анализ на метилиране на промотора на *MLH1*, за да се изключи спорадичен случай; ако туморът е с *MMR*-дефицит и не е открита соматична *BRAF*-мутация или не е идентифицирано метилиране на промотора на *MLH1*, показано е изследване за герминативни мутации; (iii) при доказана загуба на някой от другите протеини (*MSH2, MSH6, PMS2*) трябва да се извърши генетично изследване за герминативна мутация в гените, съответстващи на липсващите протеини (*MSH2, MSH6, EPCAM, PMS2* или *MLH1*); (iv) пълно генетично изследване за герминативни мутации, свързани с *LS*, трябва да включва секвениране на ДНК и анализ на големи пренареждания.

## Информация за пациенти с простатен карцином, подходящи за медико-генетична консултация и генетични анализи

При генотипиране на 3607 мъже с *ПК* на възраст до 60 години е установена обща честота на мутациите 17.2%, от които 30.7% са варианти в *BRCA1/BRCA2*-гени, 4.5% – в ген *HOXB13* и 1.7% – в *MMR*-гени.<sup>11</sup>

Ръководството на *NCCN* и оценката по *Gleason* не дават информация за пациенти с *ПК*, които са подходящи за изследване на герминативни мутации. Група от 70 експерти (*SKCC*) разработи обхванен набор от препоръки за най-добри практики при взимане на решения кога и как да се предлага генетично тестване на мъже и техни семейства с цел да се подпомогнат пациентите да получават достоверна информация за риск от развитие на карцином, за възможностите на генетичния скрининг и за по-добро планиране на лечение. Цел на изработената консенсусна декларация е да се осигури клиничен подход към генетичните изследвания и тестове, които са от значение за клиницистите, за специалистите по ракова генетика, генетични консултанти, уролози и онколози. При мъже с поставена диагноза за *ПК* и при метастатична болест уролозите следва да снемат фамилна анамнеза за *ПК, КГ, ОК, КРК, карцином на панкреас и меланом*. В консенсусната декларация са разширени индикациите за скрининг на *ПК* и за управление на ранен стадий на болестта въз основа на резултати от генетични тестове.

На Табл. 1 са представени стойностите на риска за *ПК* при проведени мащабни проучвания, послужили за систематични и метаанализи при взимане на консенсусни решения.<sup>13</sup>

## ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Таблица 1. Систематични обзори и метаанализи за връзка на патогенни мутации в гени *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13* и *MMR*, създаващи риск за ПК

Систематични анализи за връзка на <i>BRCA1</i> - и <i>BRCA2</i> -мутации с риск за ПК				
Първи автор	Популация	ПК-риск при <i>BRCA1</i>	ПК-риск при <i>BRCA2</i>	Коментар
<i>BCLC</i> <sup>13</sup>	173 <i>BRCA2</i> мутационно позитивни фамилии с 3728 индивиди и 333 карциноми	Не е определен	RR 4.65; 95%CI 3.48-6.22	RR 7.33; 95%CI 4.66-11.52 < 65 години
<i>Thompson</i> <sup>14</sup>	Фамилии с 7106 жени и 4741 мъже, 2245 носители на <i>BRCA1</i> -мутации, 1106 са изследвани	RR 1.07; 95%CI 0.7-1.54	Не е определен	RR 1.82; 95%CI 1.01-3.29 < 65 години
<i>Mersch</i> <sup>15</sup>	Клинико-генетично популационно изследване от 1997 г. до 2013 г.	SIR 3.809; 95%CI 0.77-11.13	SIR 4.89; 95%CI 1.96-10.075	
<i>Agalliu</i> <sup>16</sup>	290 мъже с ПК (бели, n = 257; афроамериканци, n = 33), < 55 години, без селекция по фамилна история	Не е определен	RR 7.8; 95%CI 1.8-9.4	
<i>Kote-Jarai</i> <sup>17</sup>	1832 мъже с ПК; от 36 до 88 г., включени в UK Genetic Prostate Cancer Study	Не е определен	RR, 8.6 95% CI, 5.1-12.6	Без MLPA анализ, не са определени големи геномни преустройства
<i>Leongamornlert</i> <sup>18</sup>	913 мъже с ПК от UK Genetic Prostate Cancer Study; 821 на възраст 36-65 години и без оглед на фамилна история и 92 над 65 години с фамилна история		Не е определен	
Асоциация на <i>BRCA1</i> - и <i>BRCA2</i> -патогенни мутации с преживяемост на пациенти с ПК				
Първи автор	Случаи с ПК	Контроли с ПК	ПК-специфична преживяемост	Обща преживяемост
<i>Tryggvadottir</i> <sup>19</sup>	30 мъже носители на <i>BRCA2</i> 999del5	59 мъже синхронизирани по възраст и диагноза без мутация	<i>BRCA2</i> 999del5 – по-висок риск за смърт (HR 3.42; 95%CI 1.08-5.11)	Не е определена

<i>Edwards</i> <sup>20</sup>	21 мъже с <i>BRCA2</i> -мутация	1587 мъже с ПК синхронизирани	Не е определена	По-ниска преживяемост при <i>BRCA2</i> -мутация (4.8 години) срещу неносители (8.5 години) (HR 2.14; 95%CI 1.28-3.56, $p = 0.003$ )
<i>Gallagher</i> <sup>21</sup>	6 носители на <i>BRCA1</i> -мутация и 20 на <i>BRCA2</i> -мутация	454 без карцином	Носители на <i>BRCA1 185delAG</i> имат по-висок риск за смърт от ПК (HR 5.16; 95%CI 1.09-24.53, $p = 0.001$ ). Носители на <i>BRCA2 6174delT</i> имат по-висок риск за смърт от ПК (HR 5.48; 95%CI 2.03-14.79, $p = 0.001$ )	Не е определена
<i>Thorne</i> <sup>22</sup>	40 мъже с <i>BRCA2</i> -мутация от 30 фамилии с КГ	97 мъже от 89 фамилии с КГ без мутация	Носители на <i>BRCA2</i> имат по-висок риск за смърт от ПК (HR 4.5; 95%CI 2.12-9.52; $p = 0.001$ )	Носители на <i>BRCA2</i> имат по-висок риск за смърт (HR 3.12; 95%CI 1.64-6.14, $p = 0.001$ )
<i>Castro</i> <sup>23</sup>	18 мъже с <i>BRCA1</i> -мутации и 61 с <i>BRCA2</i> -мутации	1940 мъже без мутации	5-годишна преживяемост от ПК: <i>BRCA1</i> – 80.8% (95%CI 56.9-100) <i>BRCA2</i> – 67.9% (95%CI 53.4-82.4; $p = 0.001$ ) Контроли – 90.6% (95%CI 88.8-92.4, $p = 0.001$ )	Обща 5-годишна преживяемост: <i>BRCA1</i> – 82.5% (95%CI 60.4-100) <i>BRCA2</i> – 57.9% (95%CI 43.4-72.4, $p = 0.001$ ) Контроли – 86.4% (95%CI 84.4-88.4, $p = 0.001$ )
<i>Castro</i> <sup>24</sup>	67 носители на <i>BRCA1/2</i> -мутации	1235 мъже без мутации	ПК-специфична преживяемост: <i>BRCA1/2</i> -мутации 61% за 10 години; без мутации 85% за 10 години	
<b>Систематични анализи за връзка на <i>HOXB13</i>-мутации и риск от ПК</b>				
<b>Първи автор</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR или риск от ПК</b>	
<i>Ewing</i> <sup>25</sup>	94 мъже от фамилии с ПК; 4 пробанди с <i>G84E</i> -мутации. Потвърдени: 5083 ПК-и (наследствени, фамилни, ранно начало, локализиран тумор)	1401 контроли	Мъже с позитивна история за ПК срещу негативна: 0.8% (OR 2.8; 95%CI 1.6-5.1, $p = 0.001$ ) Мъже с диагноза преди 55 години: 0.8% (OR 2.7; 95%CI 1.6-4.7, $p = 0.001$ ) Мъже с с позитивна история за ПК и диагноза преди 55 години срещу други: 0.6% (OR 5.1; 95%CI 2.4-12.2, $p = 0.01$ )	
<i>Xu</i> <sup>26</sup>	382 с ПК	137 без ПК	OR 4.42; 95%CI 2.56-7.64	

## ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

<i>Akbari</i> <sup>27</sup>	1843 мъже с ПК	2225 мъже без ПК	OR 5.8; 95%CI 1.3-26.5; $p = 0.01$
<i>Breyer</i> <sup>28</sup>	928 фамилии с ПК пробанд	930 контроли без ПК	OR 7.9; 95%CI 1.8-34.5, $p = 0.0062$ 1.8% при пробанд с фамилна история 2.7% при пробанди с три или повече болни с РСa
<i>Karlson</i> <sup>29</sup>	5003 случая с ПК	4693 контроли	CAPS: OR 3.4; 95%CI 2.2-5.4 Stokholm: OR 3.5; 95%CI 2.4-5.2 Ранно начало: OR 8.6; 95%CI 5.1-14 Фамилен ПК: OR 6.6; 95%CI 33-12
<i>Kluzniak</i> <sup>30</sup>	3515 случая с ПК, Полша	2406 контроли, Полша	OR 5.0; 95%CI 1.5-16.7, $p = 0.008$ Фамилен ПК OR 8.4; 95%CI 1.9-37.7, $p = 0.005$
<i>Leitinen</i> <sup>31</sup>	4000 случая с ПК, Финландия	5000 контроли, Финландия	OR 7.1; 95%CI 5.5-9.3, $p = 0.005$ Наследствен: OR 8.8; 95%CI 4.9-15.7
<i>Stott-Miller</i> <sup>32</sup>	1310 случая с ПК, Сетъл	1259 контроли	OR 3.3; 95%CI 1.21-8.96
<i>Gudmundsson</i> <sup>33</sup>	9988 случая с ПК, Чикаго, Испания, Холандия, Румъния, Англия	61994 контроли	OR 7.1; 95%CI 4.62-10.78
<i>Witte</i> <sup>34</sup>	647 фамилни случаи; 998 агресивни ПК-и	477 контроли от фамилни случаи; 542 контроли от агресивни проучвания	OR 4.8, $p = 0.01$
<b>MMR-гени, риск от ПК</b>			
<b>Първи автор</b>	<b>Популация</b>	<b>Резултати</b>	<b>Коментар</b>
<i>Grindedal</i> <sup>35</sup>	106 мъже с MMR-мутации от Норвежки раков регистър	Очакваният брой на ПК-и е 1.52 в сравнение с 9 наблюдавани ( $p < 0.01$ )	Загуба на MMR-гени е установена в 7 от 8 тумори
<i>Haraldsdottir</i> <sup>36</sup>	Честота на ПК при фамилии с LS в сравнение с честота в обща популация на ПК при SEER	ПК е наблюдаван в 11 от 188 мъже с LS; SIR 4.87%; 95%CI 2.43-8.71	Намалена експресия на MMR и MSI при 1 от 2 ПК-тествани проби
<i>Bauer</i> <sup>37</sup>	95 индивиди от фамилии с LS; 35 тумори от 31 фамилии са изследвани с MSI-анализ	2 от 35 ПК-и имат висока MSI, която предполага герминативна MMR-мутация	1 пациент е с ИНС-загуба, която корелира с герминативна MMR-мутация
<i>Raymond</i> <sup>38</sup>	198 фамилии с LS от два ракови регистъра	Доживотният риск за ПК (на възраст до 80 години) е 30% при носители на MMR-генна мутация; 95%CI 16.54-41.30, $p = 0.07$ срещу 17.84% в обща популация	

Ryan <sup>39</sup>	Систематичен и метаанализ на 23 проучвания	RR за ПК при носители на <i>MMR</i> -мутации е 3.67; 95%CI 2.32-6.67	В 6 молекулни проучвания 73% (95%CI 57-85) от ПК-и при носители на <i>MMR</i> -мутация са с <i>MMR</i> -гефицит
Rosty <sup>40</sup>	32 случая с ПК с герминативни <i>MMR</i> -генни мутации са от регистър за КРК	RR от ПК е най-висок при носители на <i>MSH2</i> -мутации: RR 5.8; 95%CI 2.6-20.9; RR от ПК при <i>MLH1</i> -мутация: 1.7; 95%CI 1.1-6.7; RR от ПК при <i>MSH6</i> -мутация: 1.3; 95%CI 1.1-5.3	

## Заклучение

Данните от цитираните систематични и метаанализи, базирани на голям брой изследвания, дават реална представа за генетичния риск за ПК при носители на патогенни мутации в гени *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13* и *MMR*. Те се препоръчват за определяне на пациенти с повишен риск, подходящи за провеждане на медико-генетична консултация и за генетични изследвания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *JAMA* 2017; 317 (23): 2402-2416
- Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, et al. Cancer risk estimates for *BRCA1* mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94 (18): 1365-1372
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* 2006; 296 (2): 185-192
- Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with *BRCA* mutations. *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4222-4227
- Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99 (23): 1811-1814
- Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer* 2007; 96 (1): 11-15
- Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. *BRCA* germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 433-438
- Cavanagh H, Rogers KM. The role of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2015; 13 (1): 16
- Pritchard C., Mateo J., Walsh M, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 443-453
- Chen Zh, Greenwood C, Isaacs WB, et al. The G84E mutation of *HOXB13* is associated with increased risk for prostate cancer: Results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 2013; 34 (6): 1260-1264
- Nicolosi P, Ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019; 5 (4): 523-528
- Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *Clin Oncol* 2017; 36: 414-424
- Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 1310-1316
- Thompson D, Easton DF. Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer incidence in *BRCA1* mutation carriers. *J Nat Cancer Inst* 2002; 94: 1358-1365
- Mersch J, Jackson MA, Park M, et al. Cancers associated with *BRCA1* and *BRCA2* mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015; 121: 269-275

## ОЦЕНКА НА ГЕНЕТИЧЕН РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

---

16. Agalliu I, Karlins E, Kwon EM, et al. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 826-831
17. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 1230-1234
18. Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012; 106: 1697-1701
19. Agalliu I, Karlins E, Kwon EM, et al. Rare germline mutations in the BRCA2 gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 826-831
20. Akbari MR, Wallis CJ, Toi A, et al. The impact of a BRCA2 mutation on mortality from screen-detected prostate cancer. *Br J Cancer* 2014; 111: 1238-1240
21. Agalliu I, Gern R, Leanza S, et al. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1112-1120
22. Edwards SM, Evans DG, Hope Q, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br J Cancer* 2010; 103: 918-924
23. Thorne H, Willems AJ, Niedermayr E, et al. Decreased prostate cancer-specific survival of men with BRCA2 mutations from multiple breast cancer families. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4: 1002-1010
24. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1748-1757
25. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: Epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150: 797-802
26. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366: 141-149
27. Xu J, Lange EM, Lu L, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: Results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013; 132: 5-14
28. Akbari MR, Trachtenberg J, Lee J, et al. Association between germline HOXB13 G84E mutation and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1260-1262
29. Breyer JP, Avritt TG, McReynolds KM, et al. Confirmation of the HOXB13 G84E germline mutation in familial prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1348-1353
30. Karlsson R, Aly M, Clements M, et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014; 65: 169-176
31. Kluźniak W, Wokołorczyk D, Kashyap A, et al. The G84E mutation in the HOXB13 gene is associated with an increased risk of prostate cancer in Poland. *Prostate* 2013; 73: 542-548
32. Laitinen VH, Wahlfors T, Saaristo L, et al. HOXB13 G84E mutation in Finland: Population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 452-460
33. Stott-Miller M, Karyadi DM, Smith T, et al. HOXB13 mutations in a population-based, case-control study of prostate cancer. *Prostate* 2013; 73: 634-641
34. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, et al. A study based on whole-genome sequencing yields a rare variant at 8q24 associated with prostate cancer. *Nat Genet* 2012; 44: 1326-1329
35. Grindedal EM, Møller P, Eeles R, et al. Germ-line mutations in mismatch repair genes associated with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2460-2467
36. Haraldsdottir S, Hampel H, Wei L, et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014; 16: 553-557
37. Bauer CM, Ray AM, Halstead-Nussloch BA, et al. Hereditary prostate cancer as a feature of Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2011; 10: 37-42
38. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1713-1718
39. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 437-449
40. Rosty C, Walsh MD, Lindor NM, et al. High prevalence of mismatch repair deficiency in prostate cancers diagnosed in mismatch repair gene mutation carriers from the colon cancer family registry. *Fam Cancer* 2014; 13: 573-582





////////////////////////////////////  
**МУЛТИПАРАМЕТРИЧНА МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА  
ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**  
////////////////////////////////////

**д-р Радослав Петков<sup>1</sup>**  
**д-р Валентин Иванов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>УМБАЛ *Софиямед* – София

<sup>2</sup>Аджибадем Сити Клиник Болница *Токуда* – София



# МУЛТИПАРАМЕТРИЧНА МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

д-р Радослав Петков<sup>1</sup>  
д-р Валентин Иванов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ *Софиямед*

<sup>2</sup>Аджубадем Сити Клиник Болница *Токуда* – София

## ОБЗОР

Магнитнорезонансната томография (МРТ) при пациенти с доказан или подозиран простатен карцином (ПК) се използва в различни клинични контексти. При всеки контекст въпросите, на които трябва да отговори изследването, и подходът към него са различни. Диагностичната ефективност на метода също варира според клиничния контекст.

## Увод

Магнитнорезонансната томография (МРТ) при пациенти с карцином или със съмнение за простатен карцином (ПК) се използва като високочувствителен неинвазивен диагностичен метод от началото на 80-е години на 20. век. През този близо 40-годишен период с натрупването на опит методът претърпя значителна еволюция в две взаимно свързани посоки. Едната посока е техническа и е свързана с усъвършенстване на системите за МРТ. Подобрена се пространствената и контрастната резолюция на чисто морфологичните МРТ-образи на простатата, в рутинната практика се въведоха секвенции, които дават микроструктурна (предимно дифузионни образи, DWI), хемодинамична и микроструктурна (динамично контрастно изследване, DCE) и биохимична (магнитно-резонансна спектроскопия, MRS) информация.

Втората посока е разширяването на индикациите на МРТ на простатна жлеза и прилагането на метода в нови клинични контексти. Първоначално през 80-е години на миналия век МРТ се използва изключително за локорегионално стадирание на биопсично доказан ПК с помощта на морфологични T1- и T2-образи. Те не позволяват сигурно идентифициране на малигнените лезии и разграничаване между бенигни промени на простатната жлеза, клинично незначими карциноми и клинично значим ПК във всички зони на простатата, но дават възможност да се оцени локалното разпространение на вече доказан ПК и ангажиране на регионални лимфни възли на база на размерите и морфологията им.

Отчитането на тези възможности на морфологичните МРТ-образи води до разширяване на индикациите за МРТ в посока про-

следяване на ефекта от лечение – първоначално при локално агвансирани карциноми, а в последствие и при локализиранни в простатата лезии за изключване на локална прогресия. През 90-е години на 20. век разширяването на възможностите на МРТ-системите и въвеждането в практиката на секвенции, които позволяват идентифициране на ПК на базата на микроструктурни, хемодинамични и биохимични характеристики (муртипаметрична МРТ), започват да се прилагат за изключване на клинично значим ПК при пациенти преди биопсия (стратификация на риска) и за насочване на повторна биопсия при пациенти с висок риск, но с негативна предходна биопсия. Независимо от постигнатия напредък, работата по усъвършенстването на метода продължава, като целта е подобряване на чувствителността и специфичността му във всеки отделен клиничен контекст.

### Локално стадиране

Исторически най-старата област на приложение на МРТ при ПК е локалното стадиране и в тази област е натрупан и най-значим опит. Скорошен метаанализ от *de Rooij et al.* открива за периода от 2000 г. до 2014 г. 75 проучвания на възможностите на МРТ за локално стадиране по отношение на екстракапсулна експанзия (ЕКЕ), инвазия на семенни мехурчета и общо за идентификация на болест в стадий Т3. Проучванията обхващат 9796 пациенти и са различни като дизайн, като някои използват само морфологични образи, а други – и DW и DCE образи. Закljučенията от метаанализа са нееднозначни: при висока специфичност за ЕКЕ (91%), инвазия на семенни мехурчета (96%) и идентификация на Т3-болест (88%) чувствителността остава относително ниска – съответно 57%, 58% и 61% при различните категории. Авторите намират, че използването на функционални секвенции,

заедно с чисто морфологичните Т2-образи и по-високата напрежнатост на постоянното магнитно поле, подобряват чувствителността на метода при оценка на ЕКЕ и инвазия на семенните мехурчета.<sup>1</sup>

Полагат се усилия за подобряване на чувствителността на МРТ при локално-то стадиране на ПК В началото на 2019 г. *Mehralivand et al.* публикуват обширно (553 пациента) проспективно проучване, което сравнява резултати от мултипаметрична МРТ (мпМРТ) с препарати от радикална простатектомия (РП) по отношение на оценка на ЕКЕ.<sup>2</sup> Въз основа на получените данни авторите предлагат система за градиране на находките от 1 (един от белезите – контакт на лезията с капсулата на протежение от 1.5 cm или издигане на капсулата), през 2 (два по-горни белега едновременно) до 3 (недвусмислено преминаване на лезията през капсулата). Независимо от окуражаващите резултати (откриване на 66% от случаите с ЕКЕ при категория 3), *Mehralivand et al.* препоръчват използване на клинични критерии в допълнение към МРТ-образите при оценка на екстракапсулната експанзия.

### Проследяване на ефект от лечение

Лечението на ПК е свързано със значителни промени в зоналната анатомия на простатата, а при РП – и с цялостна промяна в тазовата анатомия. Затова проследяването на ефекта от лечение на ПК продължава да бъде предизвикателство пред образната диагностика.<sup>3</sup> Подходът към МРТ-изследването и относителната ценност на различните секвенции в този клиничен контекст варират според вида на приложено лечение и от стадия на болестта. Проследяването на екстрапростатно разпространение при локално агвансирал карцином може в значителна степен да се базира на морфологичните МРТ-образи. Исторически най-старото

приложение на МРТ е за оценка на контрола на болестта на фона на андроген-потискаща терапия (АПТ) или след лъчелечение (ЛЛ). При локализирана болест обаче и особено при пациенти с опит за дефинитивно лечение наблюдаваните редукция на обема на простатата, заличаването на зоналната ѝ анатомия и общото понижаване на сигнала на T2-образите ограничават приложимостта на морфологичните секвенции; радиационно-индуцираните промени в перипростатните меки тъкани и неравностите по капсулата могат да затруднят и оценката на ЕКЕ на базата на тези секвенции. От решаващо значение в тези случаи става микроструктурната и хемодинамичната информация; съответно особена тежест придобиват DW- и DCE-образите, които позволяват да се идентифицират огнища с ограничен обем на интерстициални пространства поради хиперцелуларитет (силен сигнал на DW-образите, нисък ADC) и неоангиогенеза (ранно и интензивно усилване с последващо "отмиване" на DCE-образите).

Значението на динамичното контрастно изследване при пациенти след ЛЛ или АПТ периодично се поставя под въпрос. Скорошно ретроспективно проучване от *Luzurier et al.* показва, че добавянето на DCE-изследване към комбинацията от морфологични T2- и DW-образи подобрява значитимо чувствителността на метода при пациенти след ЛЛ, особено при рентгенолози с относително по-малък опит, без обаче да повишава общата диагностична точност.<sup>4</sup> Възможно е при пациенти след ЛЛ диагностичната ефективност на мултипараметричната МРТ и на отделните ѝ компоненти при откриването на рецидив да се влияе и от фракционирането на дозата. Друго скорошно проспективно проучване, проведено на 3T-система и с ендоректарна шпула, показва значима разлика в позитивната предиктивна стойност на метода при различни лъчетерапевтични техники.<sup>5</sup>

При пациенти след РП тазовата анатомия е дълбоко променена; може да се развие постоперативна фиброза, която да е значителна, най-вече при пациентите с постоперативни усложнения (изтичане от анастомозата). Сутурните материали и особено използването на ушиватели при анастомозата на неошійката към дисталния уретрален сфинктер могат да създадат локални нехомогенности на магнитното поле. Всичко това прави чисто морфологичните образи трудни за интерпретация и може да доведе до артифициране на DW-образите. При тези обстоятелства на преден план при идентифициране на локален рецидив след РП излиза динамичното контрастно изследване, което демонстрира неоангиогенеза в рецидивния тумор като ранно и интензивно усилване.

Ред проучвания показват стойността на динамичното контрастно изследване в контекста на изключване на локален рецидив след РП. При ретроспективно проучване *Cirillo et al.* намират повишаване на чувствителността, специфичността, позитивната, негативната предиктивни стойности и общата точност на метода съответно до 84.1%, 89.3%, 92.5%, 78.1% и 86.1% при добавяне на DCE към морфологичните серии, като без динамично контрастно изследване съответните показатели са 61.4%, 82.1%, 84.4%, 57.5% и 69.4%.<sup>6</sup> Подобни са изводите и на *Kitajima et al.*; в ретроспективно проучване от 2015 г. те намират значимо повишаване на чувствителността, специфичността и общата точност на метода при откриване на локален рецидив след РП с добавяне на динамично контрастно изследване към морфологичните T2-образи, докато добавянето само на DW-образи не променя съществено тези параметри.<sup>7</sup> Използването на секвенции с подобрена времева разрешителна способност за провеждане на динамичното контрастно изследване (например GRASP) води до повишаване на чувствител-

ността, специфичността и точността на метода.<sup>8</sup>

## мпМРТ при пациенти без доказан ПК

Нагрупуването на опит позволи да се изяснят характеристиките на ПК на МРТ-образи и да се определят тези МРТ-техники, които позволяват най-надеждна идентификация. С напредъка на технологиите и включването на DW- и DCE-секвенции и на магнитнорезонансната спектроскопия в рутинния протокол за изследване на простата МРТ се превърна в образен метод с действително мултипараметричен контраст. Така стана възможно преминаването от старите и проследяване на известен ПК към идентифициране, локализиране, а в последните години и характеризирание на все още недоказана болест. Една от причините да се премине към провеждане на МРТ на простата преди провеждане на биопсия е именно невъзможността да се разграничи постбиопсична хеморагия от карцином на базата на чисто морфологичните МРТ-образи.

Методът на МРТ при пациенти с недоказан ПК се провежда в два различни клинични контекста. Първият е свързан със стратификация на риска; при него изследването трябва да отговори на въпроса има ли при даден пациент с клинично подозрение за ПК (завишени стойности на PSA, позитивна находка от дигитално ректално изследване) лезия в простатата, която да е вероятно малигнена. На практика МРТ се поставя в позицията на скринингов метод преди биопсия. В този контекст най-важно е методът да има високи чувствителност и негативна предиктивна стойност; необходимо е сигурно да се идентифицира клинично значим ПК и достатъчно сигурно да се отхвърли такъв. Провеждането на изследване по стандартизиран протокол, стандартната интерпретация на находките от различните компонен-

ти на мултипараметричното изследване и използването на унифицирана терминология е от голямо значение; това допринася за намаляване на субективизма при описанието. В отговор на тези изисквания експертна група на European Society of Urogenital Radiology (ESUR) създаде и публикува през 2012 г. скоринг-система за стратификация на риска с името Prostate Imaging-Reporting and Data System version 1 (PI-RADS v1).<sup>9</sup> След публикуването ѝ системата е валидирана в клинични проучвания и изследователски сценарии; освен несъмнените предимства на подобна система, нагрупуването на опит разкри и реди ограничения. За да се коригират последните, American College of Radiology (ACR), ESUR и AdMeTech Foundation създават “насочваща” експертна комисия (Steering Committee), която да координира процеса по създаване на модифицирана и осъвременена версия на PI-RADS. Тя е публикувана през 2015 г. като PI-RADS v2, а през 2019 г. е публикувана и окончателната подобрена и довършена версия PI-RADS v2.1.<sup>10</sup>

Целта на PI-RADS v2.1, както и на предишните версии на системата, е да подобри откриването, локализирането и характеризирането на лезии и да оптимизира оценката на риска при пациенти със suspect ПК. Това става посредством разработване на категории за оценка, които обобщават риска при конкретен пациент и подпомагат избора на поведение – биопсия или проследяване. Допълнително се установяват минимално допустими технически параметри за провеждане на мпМРТ и се стандартизира терминологията и съдържанието на описанието, както и локализирането на лезиите в простатата; това улеснява използването на данните от МРТ при таргетната биопсия.

В PI-RADS v2.1 за клинично значим карцином се приема тумор с оценка по Gleason > 7 (grade group 3) или карцином с оценка по Gleason 3 + 4 (grade group 2) с проминентна

оценка по *Gleason* 4 и/или с обем > 0.5 cc, и/или с екстракапсулна експанзия (ЕКЕ). Използва се петстепенна скала, базирана на комбинация от находката при различните компоненти на mpMPT – T2-образи, DW-образи и DCE; в PI-RADS v2 магнитно-резонансната спектроскопия не се включва. Степените в тази скала корелират с вероятността за наличие на клинично значим карцином: (i) PI-RADS 1 – вероятността за наличие на клинично значим карцином е много малка; (ii) PI-RADS 2 – вероятността за наличие на клинично значим карцином е малка; (iii) PI-RADS 3 – наличието на клинично значим карцином не може да се определи със сигурност; (iv) PI-RADS 4 – вероятността за наличие на клинично значим карцином е голяма; (v) PI-RADS 5 – вероятността за наличие на клинично значим карцином е много голяма.

Определянето на тези категории се базира само на находката от MPT и не включва други фактори (стойности на PSA, находка от дигитално ректално изследване, анамнеза и т.н.). За разлика от по-ранната версия, PI-RADS v2.1 не включва препоръки за по-нататъшно поведение, доколкото при вземане на решение тук се отчитат фактори, които са извън сферата на компетентност на рентгенолога.

PI-RADS v2.1 позволява да бъдат локализирани няколко лезии с категория PI-RADS 3, 4 или 5; лезии с категория 2 не се означават. Позицията на лезиите се маркира на секторна карта, която е неразделна част от системата. Необходимо е да се определи доминантна лезия (*index lesion*); това е лезията с най-висока категория; презумптивно при нея вероятността за карцином е най-голяма или вероятно ще се окаже карцином с най-висока оценка по *Gleason*. При две лезии с еднаква категория доминантната лезия е тази с ЕКЕ. В сравнение с предходната версия, при PI-RADS v2 и v2.1 правилата за категоризиране, лексикона и картата на простатата са

значително опростени, което улеснява обучението на рентгенолозите, намалява вариабилността при интерпретация на образите, подобрява на интердисциплинарната комуникация и улеснява проследяването.

Валидирането на PI-RADS v2 обаче дава нееднозначни резултати. Обширен метаанализ от Zhang *et al.* (13 проучвания, 2049 пациента), публикуван през 2017 г., показва обобщена чувствителност – 85% (78-91% в различните проучвания), което говори, че методът е в състояние да идентифицира клинично значим ПК; от друга страна, негативната предиктивна стойност в отделните проучвания варира в много широки граници (от 26% до 92%).<sup>11</sup> Проучването не посочва причините за тази вариабилност, но при всяко положение означава значителен брой фалшиво негативни резултати.

Резултати от ретроспективно проучване, публикувано през 2016 г., сравняват PI-RADS v1 и PI-RADS v2 по отношение на рег параметри, включително чувствителност и специфичност, като разделят лезиите според локализацията им – в периферна или в транзиторна зони. Според авторите PI-RADS v2 демонстрира по-висока чувствителност и по-ниска специфичност в транзиторната зона, което всъщност е обратно на очакваното предвид модификациите в системата; при периферната зона чувствителността остава еднаква.

Вторият клиничен контекст, в който mpMPT изследване се провежда при пациенти без доказан ПК, е в случаите с негативна предходна биопсия, но с оставащо силна суспекция (висока плътност на PSA, кратко време за удвояване на PSA и т.н.); изследването е насочено към идентифициране на пропуснат при биопсия ПК или на алтернативна причина за клиничната картина. В тази група пациенти вероятността от ПК е значимо по-висока и парадигмата при интерпретация на изследването се свежда до това, че пациентът

най-вероятно има карцином, който трябва да бъде идентифициран и биопсиран; по-важни в този контекст са специфичността и позитивната предиктивна стойност на метода по отношение на отделните лезии. Препоръчително е използване на системата PI-RADS; това ще позволи да се посочи най-вероятно малигнената лезия и да се насочи биопсията към нея. Обширен метаанализ от Schoots *et al.* (16 проучвания, 1926 пациенти) показва, че навизираната с МРТ биопсия при пациенти с предходна негативна такава съществено подобрява откриването на клинично значим ПК, сравнено с повторна стандартна биопсия.<sup>13</sup> До същия извод стигат *van Hove*<sup>14</sup> и *Valerio*<sup>15</sup> в системни обзори; последните визуират техниката на фузия на МРТ-образи с образи от трансректален ултразвук.

## Заклучение

След близо 40-годишен опит може да се твърди, че МРТ има утвърдено място в диагностичния процес при пациенти с подозиран и доказан ПК. Протоколите за изследване и за описание на находките са стандартизирани, диагностичните критерии са до голяма степен изяснени, диагностичната стойност на метода в различните клинични контексти на болестта е доказана. Независимо от това работата за подобряване на възможностите на мпМРТ продължава.

## ЛИТЕРАТУРА

1. de Rooij M, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70: 233
2. Mehralivand S, et al. A grading system for the assessment of risk of extraprostatic extension of prostate cancer at multiparametric MRI. *Radiology* 2019; 290: 3
3. Vargas H, et al. MR Imaging of treated prostate cancer. *Radiology* 2012; 262: 1
4. Luzurier A, et al. Dynamic contrast-enhanced imaging in localizing local recurrence of prostate cancer after radiotherapy: Limited added value for readers of varying level of experience. *JMRI* 2018; 48: 4
5. Valle L, et al. Multiparametric MRI for the detection of local recurrence of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence after low dose rate brachytherapy. *Diagn Interv Radiol* 2018; 24: 46-53
6. Cirillo S, et al. Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging. *Eur Radiol* 2009; 19: 761
7. Kitajima K, et al. Detection of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy using endorectal coil MRI at 3 T: addition of DWI and dynamic contrast enhancement to T2-Weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 205 (4): 807-816
8. Rosenkrantz A, et al. Detection of prostate cancer local recurrence following radical prostatectomy: assessment using a continuously acquired radial golden-angle compressed sensing acquisition. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42 (1): 290-297
9. Barentsz JO, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012; 22 (4): 746-757
10. American College of Radiology, 2019, ii PI-RADS v2.1
11. Zhang L, et al. A meta-analysis of use of prostate imaging reporting and data system version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol* 2017; 27 (12): 5204-5214
12. Polanec S, et al. Head-to-head comparison of PI-RADS v2 and PI-RADS v1. *Eur J Radiol* 2016; 85 (6): 1125-1131
13. Schoots IG, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68: 3
14. van Hove A, et al. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies. *World J Urol* 2014; 32 (4): 847-858
15. Valerio M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review. *Eur Urol* 2015; 68 (1): 8-19



////////////////////////////////////  
**РОЛЯ НА ХИБРИДНАТА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА  
(ПЕТ/КТ) ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИ  
ПОДХОДИ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**  
////////////////////////////////////

**проф. д-р Ирена Костадинова, дмн<sup>1</sup>**  
**доц. д-р Павел Бочев, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>УМБАЛ *Аджубадем Сити Клиник Онкология* – София

<sup>2</sup>УМБАЛ *Св. Марина* – Варна



# РОЛЯ НА ХИБРИДНАТА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА (ПЕТ/КТ) ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Ирена Костадинова, гмн<sup>1</sup>  
доц. д-р Павел Бочев, гмн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ *Аджибадем Сити Клиник Онкология* – София

<sup>2</sup>УМБАЛ *Св. Марина* – Варна

## ОБЗОР

Прилагането на ПЕТ/КТ при простатен карцином (ПК) бележи големи успехи с въвеждане и приложение на нови радиофармацевтици, като <sup>18</sup>F/<sup>11</sup>C-Choline и особено на <sup>68</sup>Ga PSMA, с възможност за съчетаване на диагностичната информация с високоефективна персонализирана терапия. Данни върху голям брой пациенти категорично утвърждават мястото на <sup>68</sup>Ga PSMA ПЕТ/КТ като най-точен образен метод за рестадиране на пациенти с рецидив от ПК при ниски стойности на PSA между 0.2 и 10 ng/mL, когато другите образни методи са с ниска чувствителност, както и при стойности на PSA над 10 ng/mL, ако рутинните образни методи са с неясен/несигурен резултат. Крайният резултат е промяна на терапевтичното поведение до 62-76% от пациентите с биохимичен рецидив. Методът може надеждно да подпомогне и първичното стадиране при високорискови болни (оценка по Gleason > 7, PSA > 20 ng/mL, клиничен стадий T2c-3a, b) и да насочи таргетната биопсия при предходни негативни резултати, да подпомогне лъчелечебното планиране и селектирането на пациенти за радиолигандна терапия с <sup>177</sup>Lu PSMA или с <sup>225</sup>Ac PSMA-617.

## Увод

При простатен карцином (ПК) приложението на позитронноемисионна томография, съчетана с компютър-томография (ПЕТ/КТ) постига напоследък завиден интерес и успехи с въвеждане и приложение на нови радиофармацевтици и с възможност за съчетаване на получената диагностична информация с високоефективна персонализирана терапия.<sup>1,2</sup>

## ПЕТ/КТ за доказване на рецидиви от простатен карцином

Освен ранната диагноза, важен проблем за клиницистите е и ранна детекция и визуализация на рецидиви след радикална простатектомия (РП), лъчелечение (ЛЛ) или друго локално лечение и при стойности на PSA над 0.2 ng/mL. Крайна цел е прилага-

не на навременно лечение, вкл. оперативна интервенция, за постигане на пълна или частична ремисия. Понастоящем най-често се използват магнитнорезонансна томография (МРТ) и компютър-томография (КТ) с контраст за онагледяване на рецидиви, но те не винаги са с достатъчна чувствителност и специфичност, особено при ниски стойности на туморния маркер.<sup>2,3</sup> С въвеждане на молекулярното високочувствително изображение чрез ПЕТ/КТ стана възможно получаване на ранна функционална информация за развитие на болестта и детекция на рецидиви, което в редица случаи е по-точно от тази на КТ или МРТ.<sup>4</sup>

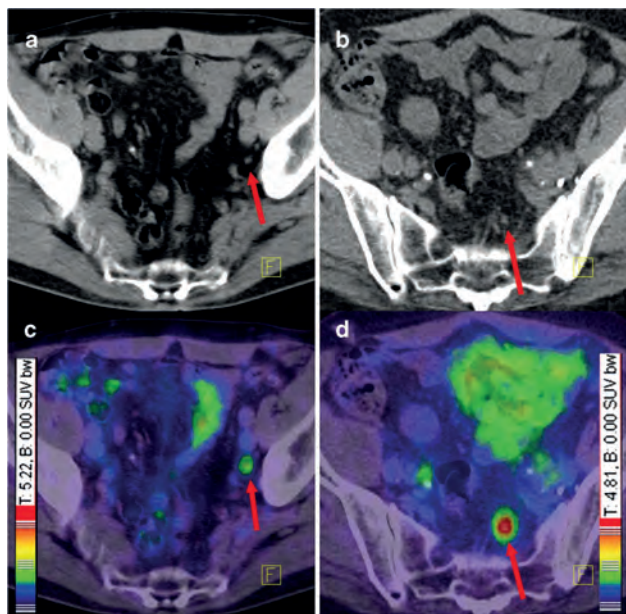
Най-често използваният радиофармацевтик за ПЕТ/КТ – <sup>18</sup>F-FDG – не се прилага рутинно за визуализация на простатни метастази и рецидиви, но би могъл да се използва при определени пациенти с по-агресивни форми, които представляват около 30% от случаите. По принцип методът е с ниска предикативна стойност, без съществено влияние върху терапевтичния подход.<sup>3</sup>

Като клинична алтернатива през 2005 г. бе предложен ПЕТ/КТ с <sup>18</sup>F/<sup>11</sup>C – Choline, чието натрупване в туморни клетки се базира на повишен синтез на фосфолипиди.<sup>5</sup> Тестът се препоръчва за определяне на стадий, при неясни и несигурни находки от други образни методи, както и при рестадиране на болестта, ако PSA е  $\geq 2-4$  ng/ml; постига чувствителност до 70.3-95% и специфичност до 85%.<sup>6</sup> При 30% от пациентите се осъществява и по-детайлна диагностична находка от тази на образните методи и оптимизиране на терапията. Редица други изследвания обаче показват, че методът не притежава достатъчна чувствителност и специфичност при болни с нисък и междинен риск – оценка по Gleason под 7 и по-ниски нива на PSA.<sup>4</sup>

През 2013 г. се съобщават първи обнадеждаващи резултати<sup>2,4</sup> за приложението на

нов радиофармацевтик – <sup>68</sup>Ga PSMA, който се свързва с молекулни мишени рецептори, свърхекспресирани по повърхността на карциномни клетки от ПК в 100-1000 пъти по-голямо количество от нормалните клетки, обхващащи 95% от туморите<sup>4</sup>. Използването на радиофармацевтика с ПЕТ/КТ постигна революционен прогрес за стадиране и визуализация на рецидиви, с възможност за определяне на оптимална персонализирана терапия.

Първите обобщени резултати за диагностична значимост от приложение на този маркиран лиганд при рецидив и хормонална резистентност показаха по-добри резултати (при едни и същи стойности на PSA) от тези с <sup>18</sup>F-Choline, постигайки чувствителност съотв. 86.5% и 70.3%<sup>2,7</sup> с максимална специфичност и позитивна предикативна стойност (ППС) от 100% и негативна предикативна стойност (НПС) от 91.4%. Публикувани са първи обобщени проспективни проучвания<sup>4,8</sup> с метаанализи, от които става ясно, че <sup>68</sup>Ga PSMA ПЕТ/КТ е метод на първи избор при биохимичен рецидив и ниски стойности на PSA между 0.2 и 10 ng/mL, когато другите образни методи са с ниска чувствителност, както и при стойности на PSA над 10 ng/mL, ако рутинните образни методи са с неясен/несигурен резултат.<sup>9</sup> В актуален метаанализ на пациенти с рецидив и хистопатологична корелация *Hope et al.*<sup>10</sup> отчитат сензитивност за ногално ангажиране от 74%, специфичност от 96% и ППС от 99%. Установява се, че честотата на детекция на рецидиви или метастази от ПК е в зависимост от нивата на туморния маркер и надвишава 90% при ниски нива над 1 ng/mL, докато при такива под 1 ng/mL тя е 67%, а под 0.5 ng/mL е 58%<sup>2</sup>; при всички случаи рецидивът се диагностицира при поне половината от пациентите на границата на биохимичния рецидив<sup>11</sup>. Допълнително в диагностичния процес се селектират паци-



**Фигура 1.** КТ (a, b) и ПЕТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$  PSMA (c, d) при болен с рецидив от ПК в два радиологично окултни илиачни лимфни възела вляво

енти с метастатична болест, кандидати за системна терапия, а тези с положителна находка в простатното ложе – за спасително лъчелечение (ЛЛ). При пациенти с непълен биохимичен отговор след РП и дефинитивно ЛЛ тестът също е с висока чувствителност и предиктивна стойност, тъй като те могат да се насочват към локорегионална или системна терапия.<sup>12</sup> Крайният резултат от приложение на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/КТ е промяна на терапевтичния подход до 62-76% от болните.<sup>4</sup>

Данни върху голям брой пациенти от систематични и метаанализи категорично утвърждават мястото на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/КТ като най-точен образен метод за рестадиране на пациенти с рецидив от ПК (Фиг. 1).<sup>4, 9, 10, 11</sup>

Наскоро са публикувани и първи резултати от прилагане на  $^{18}\text{F}$  PSMA ПЕТ/КТ, които демонстрират тенденция за по-висока чувствителност спрямо  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/КТ при стойности на PSA в диапазона 0.5-3.5 ng/mL, съотв. 88% и 66%<sup>13</sup>, но засе-

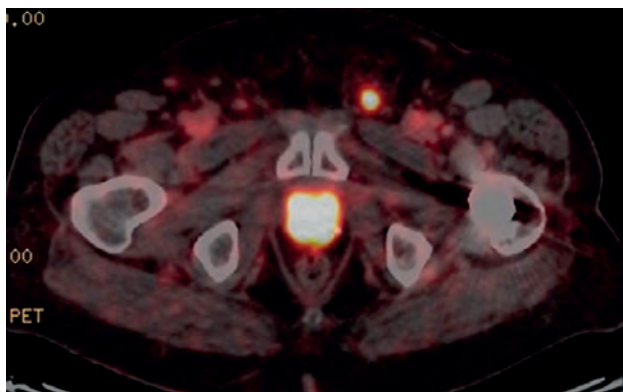
га липсват категорични доказателства от метаанализи. Предимство е значително пониска екскреция на този радиофармацевтик през пикочния мехур, което прави възможно добра визуализация на регионални лимфни възли около простатата.

Предлагат се и групи удобни и надеждни за диагностичната практика радиоизотопни маркиращи PSMA –  $^{64}\text{Cu}$  или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ; показани са за детекция на биохимичен рецидив и стадиране на болни с висок риск.<sup>14</sup> Първите резултати са обнадеждаващи, демонстрирайки висока чувствителност от 88% и специфичност от 100%. Напоследък се проучва  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  PSMA и СPECT-СТ като технология за гама-детекция на метастатични лимфни възли с интраоперативна сонда и с директен терапевтичен ефект, тъй като се установява, че е възможно да се отстранят повече ангажирани лимфни възли, отколкото при идентифицирането им само с конвенционални образни методи.<sup>16</sup> Предстои обобщение на данни от по-голям брой изследвани болни.

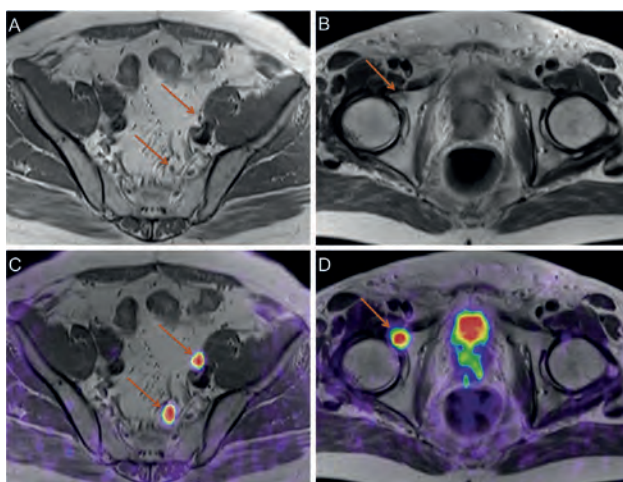
В случаи с неясна/несигурна находка за наличие на костни метастази от костната сцинтиграфия или от други образни методи може да се има предвид и ПЕТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -флуорид.<sup>3</sup>

## ПЕТ/КТ за стадиране на пациенти с простатен карцином

Стартирани са проучвания за приложение на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA като потенциален метод за стадиране на ПК при пациенти с висок риск<sup>21</sup>, имайки предвид повишената степен на експресия на PSMA с увеличение на PSA и на оценката по *Gleason*. Потвърждава се по-високата му чувствителност в сравнение с КТ за визуализация на радиологично окултни метастази в лимфни възли и кости при високорискови пациенти (оценка по *Gleason* > 7, PSA > 20 ng/mL, клиничен стадий T2c-3a,



**Фигура 2.**  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/КТ при стадиране на пациент с PSA 19 ng/mL; интензивно натрупване в първичния тумор на простата и в ляв ингвинален лимфен възел



**Фигура 3.** ПЕТ/МРТ с  $^{68}\text{Ga}$  PSMA при пациент с метастази от ПК в два илиачни лимфни възела вляво и в ацетабулум вдясно

в (Фиг. 2).<sup>9, 17</sup> При сравнение на МРТ и ПЕТ/КТ за първично стадиране на ПК двата теста показват сходна чувствителност с предимство на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA по отношение на простатно разпространение/локализация на тумора и нодалното ангажиране (Фиг. 3) и предимство на МРТ за ангажиране на семенни мехурчета и екстрапростатно разпространение<sup>18</sup>. Резултати от прилагане на теста водят до промяна на терапевтичното поведение при поне една пета от пациентите.<sup>19</sup> Обаче според настоящи литературни данни МРТ не може да бъде заместена за локално туморно стадиране.<sup>13</sup> При визуали-

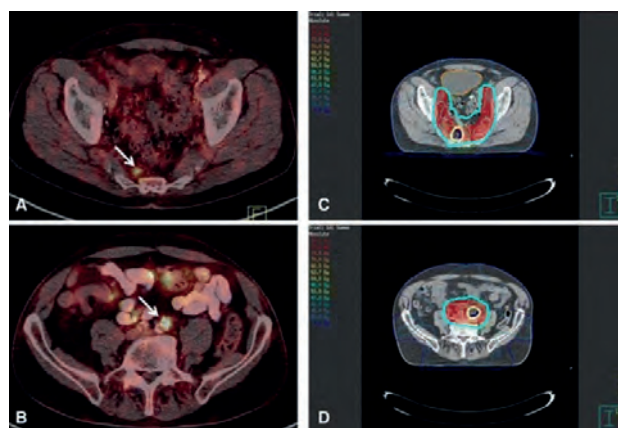
зация на интрапростатен тумор най-добри резултати се установяват с прилагане на комбинирано изследване –  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/КТ и МРТ или  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/МРТ.<sup>20</sup>

## Нови приложения на ПЕТ/КТ, свързани с персонализирана терапия

Макар и ограничени, появили се първи данни за приложение на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/КТ, а напоследък и за  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/МРТ, при избор на място за таргетна биопсия с цел подобрене на диагностичната точност при предходни негативни изследвания.<sup>9</sup>

Резултати от приложение на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/КТ за планиране на ЛЛ са окуражителни, променяйки плана в 20-60%, особено при болни с радиологично неясна причина за биохимичен рецидив (Фиг. 4).<sup>21</sup>

Планиране и проследяване на ефект от системна терапия на ПК е друго потенциално приложение на ПЕТ/КТ, особено в случаи на таргетната радионуклидна терапия с  $^{177}\text{Lu}$  PSMA и прилагане принципите на тераностиката, но трябва да се има предвид, че около 5% от пациентите нямат експе-



**Фигура 4.** Планиране на таргетен лъчетерапевтичен обем с  $^{68}\text{Ga}$  PSMA ПЕТ/СТ при пациент с рецидив и PSA 0.82 ng/mL; визуализират се два метастатични лимфни възела (пресакрален и ретроперитонеален), довело до ескалация на дозата в тях; след МРТ нивата на PSA намаляват до 0.2 ng/mL

сия на този антиген и показват фалшиво негативен резултат за разпространение на болестта.<sup>22</sup>

Натрупаният досега опит за диагностично-терапевтично приложение на <sup>68</sup>Ga PSMA и <sup>177</sup>Lu PSMA при хормонорезистентни пациенти, неповлияващи се от друг вид терапия, са много обнадеждаващи. С още по-категоричен ефект е и въведената алфа-таргетната терапия с <sup>225</sup>Ac PSMA-617, демонстрираща значимо снижение на PSA и на туморен обем след прилагането ѝ, включително и при пациенти, резистентни на бета-таргетната терапия с <sup>177</sup>Lu PSMA.<sup>22</sup>

### Заклучение

Хибридната образна диагностика с <sup>68</sup>Ga PSMA ПЕТ/КТ е метод на избор за визуализация на рецидиви, дори при ниски стойности на PSA. Методът има предиктивна стойност и може много надеждно да се прилага и за определяне на стадия при пациенти с висок риск, особено при визуализация на радиологично окултни метастази в лимфни възли и кости. Изследване с <sup>68</sup>Ga PSMA ПЕТ/КТ би могло да се прилага за планиране на таргетно ЛЛ, при планиране на радиолгандна терапия с <sup>177</sup>Lu PSMA или <sup>225</sup>Ac PSMA и за избор на място за насочена биопсия при негативни предходни резултати. По правило ПЕТ/КТ с <sup>18</sup>F-FDG не се прилага рутинно за стадиране и рестадиране, но би могла да се използва при определени пациенти с по-агресивни варианти, но методът е с ниска предиктивна стойност, без съществено влияние върху терапевтичния подход.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Костадинова И, Т. Хаджиева. ПЕТ/КТ-предикция при простатен карцином. Учебна книга МОРЕ 2017, стр. 85-90
2. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, et al. The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: Biodistribution in humans, radiation dosimetry, and first evaluation of tumor lesions. *J Nucl Med* 2015; 56: 1697-1705
3. Jadvar H. FDG PET in prostate cancer. *PET Clin* 2009; 4 (2): 155-161
4. Lenzo N, D Meyrick, J Turner, et al. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the management of prostate cancer. *Diagnostics* 2018; 8 (1): E16. doi: 10.3390/diagnostics8010016
5. Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: Initial experience. *Radiology* 2005; 235: 623-628
6. Giovacchini G, et al. [11C] choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging. *J Urol* 2010; 184 (3): 938-943
7. Afshar-Oromieh A, et al. Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-PSMA ligand and <sup>18</sup>F choline based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur JNMNI* 2014; 41 (1): 11-20
8. Virgolini I, Cl Decristoforo, Al Haung, et al. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur JNMNI* 2018; 45 (3): 471-495
9. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur JNMNI* 2017; 44 (6): 1014-1024
10. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, et al. Meta-analysis of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate cancer validated by histopathology. *J Nucl Med* 2018; doi: 10.2967/jnumed.118.219501
11. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019; doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.049
12. Bluemel K, F Linke, K Herman, et al. Impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *EJNMNI Research* 2016; 6: 78
13. Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-stratified performance of <sup>18</sup>F- and <sup>68</sup>Ga-PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 947-952

14. Cantiello F, Gangemi V, Cascini GL, et al. Diagnostic accuracy of  $^{64}\text{Cu}$  prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for primary LN-staging of intermediate- to high-risk PC: Our preliminary experience. *Urology* 2017; 105: 139-145
15. Janssen JC, Meißner S, Woythal N, et al. Comparison of hybrid  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT and (99m)Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT. *Eur Radiol* 2018; 28: 610-619
16. Su H, Zhu Y, Hu S, et al. The value of 99mTc-PSMA SPECT-CT guided surgery for identifying and localizing lymph node metastases in prostate cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2019; 26 (2): 653-659
17. Meyrick DP, Asokendaran M, Skelly LA, et al. The role of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-I&T PET/CT in the pretreatment staging of primary prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2017; 38: 956-963
18. Yilmaz B, Turkay R, Colakoglu Y, et al. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate* 2019; doi: 10.1002/pros.23812.
19. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018; 59 (1): 82-88
20. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer H, et al. Intra-individual comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1400-1406
21. Habl G, Sauter K, Schiller K, et al. ( $^{68}\text{Ga}$ )-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate* 2017, 77, 920-927.
22. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F, et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2016; 57: 1941-1944



////////////////////////////////////

**НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ  
НА АЦИНАРЕН ПРОСТАТЕН АДЕНОКАРЦИНОМ  
И ПОДТИПОВЕ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ –  
КЛИНИЧНА СИГНИФИКАНТНОСТ**

////////////////////////////////////

**д-р Милен Караиванов, дм**

*УМБАЛ Георги Странски – Плевен*



# НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА АЦИНАРЕН ПРОСТАТЕН АДЕНОКАРЦИНОМ И ПОДТИПОВЕ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – КЛИНИЧНА СИГНИФИКАНТНОСТ

г-р Милен Караиванов, гм

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

## ОБЗОР

Съществуват литературни източници, описващи морфологични варианти и подтипове на простатния карцином (ПК). Някои от тях не се повлияват от андроген-потискащата терапия (АПТ), например аденосквамозният и плоскоклетъчният, базалоидният и аденоидно-кистичният, гребноклетъчният, саркоматодният и уротелиалният карциноми. Някои подтипове са отделени в специална група при определяне на степен на диференциация по *Gleason*, има съществени разлики и в прогнозата. Поради тези причини е важно да се идентифицират тези редки варианти и подтипове, за да се избегне погрешна патоморфологична диагноза и последваща неефективна терапия.

Цел на настоящия обзор е да опише типичните клиничко-патологични особености на редките подтипове на ПК, включително морфологичните варианти на ацинарния аденокарцином.

## Увод

Простататният (ПК) е на първо място по честота сред злокачествените тумори при мъже и на второ място като причина за смърт от онкологични заболявания. Преобладаващото мнозинство от ПК са ацинарни аденокарциноми (ААК), най-често срещани в ежедневна диагностична практика. Освен тях обаче има някои необичайни хистологични варианти и поради тяхната рядкост е важно за патолозите да разпознават и поставят точна хистоло-

гична диагноза. По данни на The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of USA (SEER) за периода от 1973 г. до 2008 г. от окончателните хистологични диагнози 790937 са ААК-и, 806 – муцинозен аденокарцином, 662 – гуктален аденокарцином, 130 случая – пръстеновидноклетъчен карцином, 502 – на невроендокринен и 27 случая – аденосквамозен карцином.<sup>1</sup>

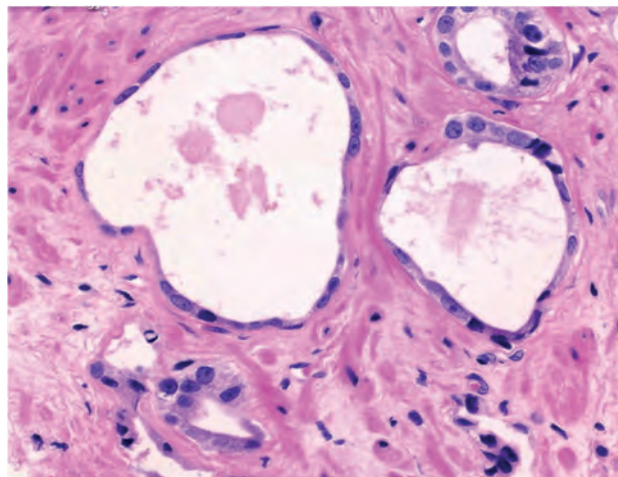
В литературата съществуват различни становища за класифициране на редки морфологични форми. Според Консенсусната

група на уропатолозите (WHO classification of tumours of the prostate 2016) ПК се разделя на две големи групи (1) морфологични варианти на простатен ацинарен аденокарцином и (2) подтипове на простатен (неацинарен) карцином. Към категорията на простатния ацинарен аденокарцином спадат аτροφичен, псевдохиперпластичен, микрокистичен, пенестоклетъчен, муцинозен (колоиден), подобен на пръстеновидноклетъчен, плеоморфен-гигантоклетъчен и саркоматоиден, а подтипове на простатния (неацинарен) карцином са дуктален аденокарцином, уротелен карцином, сквамозни неоплазми (аденосквамозен и плоскоклетъчен), базалноклетъчен карцином и невроендокринни тумори (аденокарцином с невроендокринна диференциация, добре диференциран невроендокринен тумор, гребноклетъчен невроендокринен карцином, едроклетъчен невроендокринен карцином).

### Варианти на простатен ацинарен аденокарцином

**Аτροφичен вариант.** Характеризира се с подредени във верижки и колонки жлези, формирани от клетки с оскъдна цитоплазма, които могат да симулират аτροφични структури в простатата. От полза за диагностичното разпознаване е установяване на инфилтративен растеж и цитологични белези на малигненост: наличието на макро-нуклеоли, нуклеомегалия, както и наличие на съседни неатрофични карциномни огнища в простатата с обичайно умерено количество цитоплазма в карциномните жлези.<sup>2</sup> Обратно, типични за доброкачествените аτροφични жлези са наличие на плътни хиперхромни ядра и лобуларен растеж с перигландуларна фиброза и хипереластоза (Фиг.1).

Високомолекулярният цитокератин HMW CK (34BE12), както и p63, са отрицателни в карциномните жлези, а алфа-метилацилкоензим А рацеаза (AMACR) е позитивен в

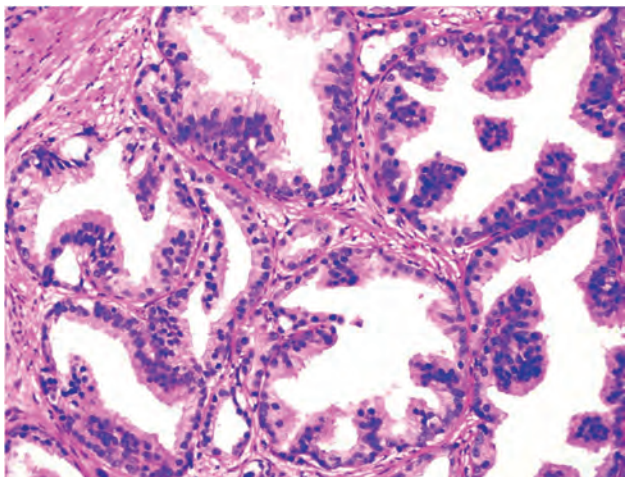


Фигура 1. Аτροφичен вариант на простатен аденокарцином, оцв. Н&Е

70% от случаите.<sup>3</sup> Трябва да се има предвид, че фокална липса на базалния слой клетки и свръхекспресия на AMACR трябва да се тълкуват с повишено внимание, тъй като този модел може да се види и в доброкачествени аτροφични жлези.<sup>4</sup> Аτροφичният вариант не променя определянето на степента на Gleason или патологичния стадий<sup>5</sup>, така че няма по-различна прогноза от обичайния ацинарен аденокарцином.

**Псевдохиперпластичен вариант.** Характеризира се хистологично с големи, разширени жлези с нагъване, разклоняване и папиларни вдавания, високи колумнарни клетки с обилна бледа до леко зърнеста цитоплазма, които наподобяват аденоматозна хиперплазия на простата.<sup>2, 6, 7</sup> Въпреки бенигни изглед, атипични структури може да се открият в по-голямата част от псевдохиперпластичния карцином<sup>2, 8, 9</sup>, като наличие на инфилтративен растеж, интралуминални кристалоиди, перинеурална инвазия и интралуминален фин алциан-блу-позитивен муцин. За разлика от доброкачествените хиперпластични жлези, при този карциномен вариант атипичните ядрени характеристики са запазени, включително макро-нуклеоли, при пълно отсъствие на базални клетки.

## НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



**Фигура 2.** Псевдохиперпластичен вариант на простатен аденокарцином, оцв. H&E

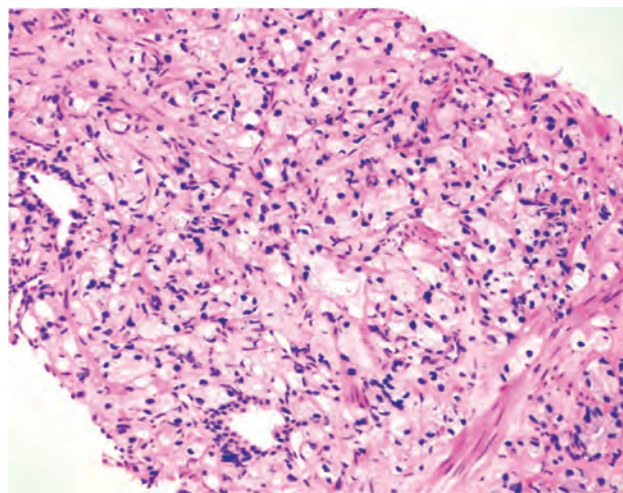
Трябва да се подхожда с голяма предпазливост при диагностициране на псевдохиперпластичен аденокарцином на простата върху иглени биопсии. Препоръчително е да се направи имунохистохимично (ИХХ) изследване за базални клетки (34βE12 и/или p63) и AMACR във всички съмнителни случаи. Има съобщения, че 70-83% от псевдохиперпластичните аденокарциноми на простата са позитивни за AMACR<sup>7</sup> (Фиг. 2).

ISUP препоръчва сума по *Gleason* 3 + 3 = 6 за псевдохиперпластичния вариант, прогностична група (grade group) 1, приета от Световната здравна Организация (WHO).<sup>10</sup> Прогнозата за пациенти с псевдохиперпластичен простатен аденокарцином засега не е ясна, така че последващите клинични проучвания ще трябва да определят истинското прогностично значение на псевдохиперпластичната компонента.

**Пенестоклетъчен (ксантоматозен) вариант.** Специфични за този морфологичен вариант са туморни клетки, подобни на хистиоцити, с обилна, светла, пенеста цитоплазма. Ядрата са малки, пикнотични, без изразени белези на полиморфизъм.<sup>11, 12</sup> Наблюдава се инфилтративен модел на растеж с инвазия на периферни нерви, по-

често в сравнение с обичайния ацинарен простатен аденокарцином.<sup>13</sup> (Фиг. 3). Пенестоклетъчният карцином може да имитира доброкачествени процеси и да се пропусне, особено в иглени биопсии. В такива случаи се налага ИХХ-изследване с антитела срещу простатоспецифичен антиген (PSA) и CD68 за доказване на простатен произход на процеса и с 34βE12 и/или p63 антитела, които показват отсъствието на базални клетки във всички случаи на инвазивен пенестоклетъчен карцином. Позитивна експресия на AMACR може да бъде установена чрез ИХХ-изследване при 68% от случаите с този тип карцином<sup>7</sup>; тези маркери са полезни за диференциране от ксантом на простатна жлеза, както и от ксантогрануломатозен простатит<sup>4, 13</sup>. Използването на ERG-антитяло е уместно само за случаи, съмнителни за пенестоклетъчен карцином, с ниска експресия на AMACR, като втора линия на изследване.<sup>14</sup>

При определянето на степента на диференциация въз основа на архитектурния модел на жлезите ISUP препоръчва да не се взема предвид специфичната морфология на пенестоклетъчния карцином и да се опреде-



**Фигура 3.** Пенестоклетъчен вариант на простатен аденокарцином, оцв. H&E

ля сумата по обичайната схема (най-често със сума по *Gleason* 3 + 3 = 6).

По статистически данни пациентите с пенестоклетъчен карцином са на възраст между 50 и 78 години.<sup>15</sup> При групи от пациенти на еднаква възраст в един и същи стадий и с еднаква степен на диференциация по *Gleason* случаите с екстрапростатно разпространение са много по-чести при пенестоклетъчен, отколкото при обичаен ацинарен карцином.<sup>13, 16</sup>

**Муцинозен (колоиден) аденокарцином.**

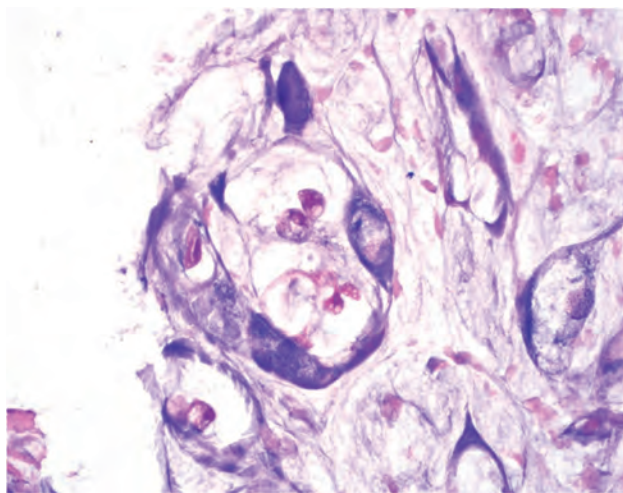
Този карцином е един от редките хистологични варианти, с честота 0.3% от всички ПК-и.<sup>17-19</sup> Дефинира се, когато поне 25% от резецирания тумор показва отлагане на извънклетъчен муцин, при изключване на екстрапростатен произход на същия (Фиг. 4). Наличие на интралуминален муцинозен материал не отговаря на тази категория. Ако „езера“ от екстрацелуларен муцин са открити в материал от излена биопсия, препоръчаната диагноза е *аденокарцином с муцинозна характеристика*. Ако при радикална простатектомия (РП) < 25% от тумора в срезове е муцинозен, може да се постави диагноза *аденокарцином с фокално отлагане*

на муцин. При прилагане на строги диагностични критерии се предлага определеният като муцинозен простатен аденокарцином да има еднакви характеристики и поведение с конвенционалните простатни аденокарциноми.<sup>17, 18</sup> По правило PSA и СК8/18 антителата демонстрират простатен произход на муцинозните клетки, за разлика от метастази от подобен карцином в простатна жлеза.

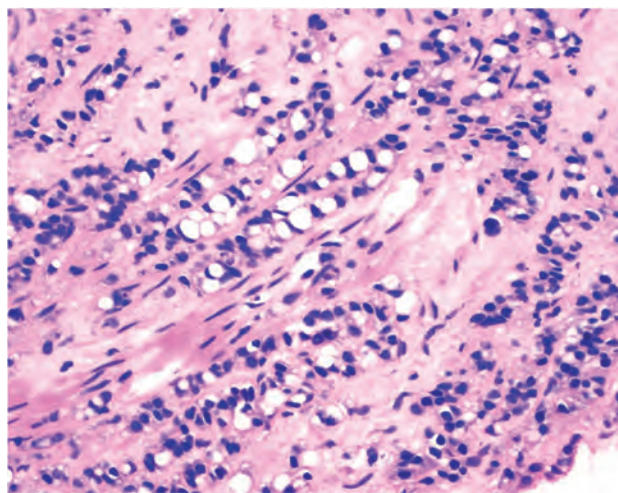
ISUP препоръчва да се градирам крибриформни жлези „плуващи“ в муцин като оценка по *Gleason* 4 + 4 = 8; липсва консенсус за определяне на тази оценка при наличие на отделни жлези сред отложен муцин. В два скорошни доклада се съобщава, че муцинозният аденокарцином, третиран с РП, може дори да е по-малко агресивен от обикновения простатен ацинарен аденокарцином.<sup>17, 18</sup>

**Пръстеновидноклетъчен карцином.**

Не е много ясно дефиниран вариант на аденокарцином на простатата, като необходимият процент на присъствие на клетки тип *пръстен с камък* варира от 25% до 50% и трябва да има хистологично доказан интрацитоплазмен муцин, оптично ясни вакуоли, изместващи ядрата, и изразен инфилтративен растеж<sup>20-23</sup> (Фиг. 5).



Фигура 4. Муцинозен (колоиден) вариант на простатен аденокарцином, оцв. Н&Е



Фигура 5. Подобен на пръстеновидноклетъчен вариант на простатен аденокарцином, оцв. Н&Е

## НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Освен това трябва да се разграничи от вакуолерен аденокарцином на простата, който е негативен при оцвявяване за муцин. Повечето от случаите са аденокарциноми, подобни на пръстеновидноклетъчни, и класификационно правилно е да се означават като такива.<sup>20</sup> Вероятно по-правилно е случаите с доказан вътреклетъчен муцин и с такава хистологична характеристика да се наричат *пръстеновидноклетъчен муцинозен простатен аденокарцином*. Няма сигурни данни, че муцикармин-негативният пръстеновидноклетъчен карцином има различна клинична характеристика от конвенционалния ацинарен карцином със същата степен на диференциация.

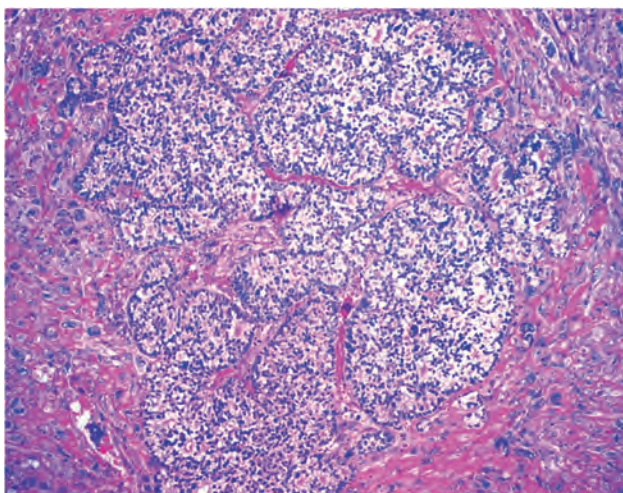
Истинската честота на пръстеновидноклетъчния ПК не е установена. Прогнозата за пациенти с доказан муцин-продуциращ пръстеновидноклетъчен карцином е по-лоша от конвенционалния ПК и отговора на хормонално лечение е по-слаб.<sup>23</sup>

**Саркоматоиден карцином (карциносарком).** Този карцином е рядка бифазна или монофазна малигнена неоплазма на простата, показваща епителна и мезенхимна диференциация при светлинно-микроскопско изследване или ИХХ. Двата елемента

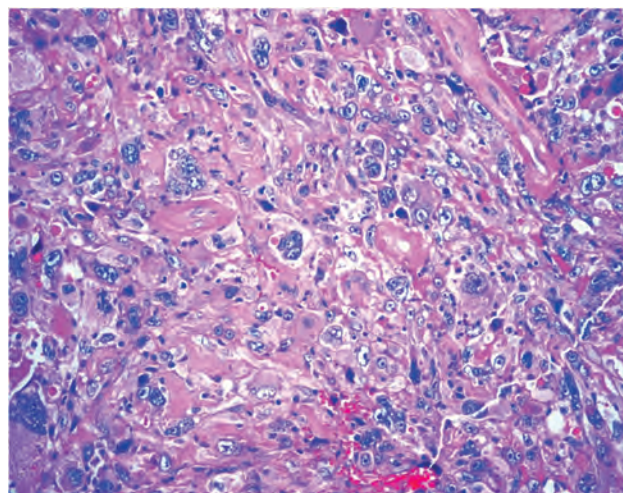
включват малигнен епителен компонент и малигнена мезенхимна или мезенхимоподобна компонента. Хистологично саркоматоидният карцином се разделя на три категории. Най-често срещан от тях е карцином, смесен със саркоматоидна вретеновидноклетъчна компонента. (Фиг. 6а).

Друг вариант е карцином, примесен със саркоматозна компонента, съдържаща хетероложни елементи. Третата разновидност е монофазен вретеновидноклетъчен тумор, показващ имунохистохимични и/или електронно-микроскопски характеристики за епителна диференциация (Фиг. 6б).

Саркоматоидната компонента често е съставена от недиференциран вретеновидноклетъчен сарком. Около 24% от случаите могат да съдържат хетероложни елементи, които най-често наподобяват остеосарком или лейомиосарком, хондросарком, рабдомиосарком и ангиосарком. Комбинацията от тези саркоматозни елементи е често срещано явление. Хетероложните елементи обикновено се смесват с вретеновидни клетки. Имунохистохимичната находка в двете компоненти е различна, като при аденокарцином се отчита дифузна ци-



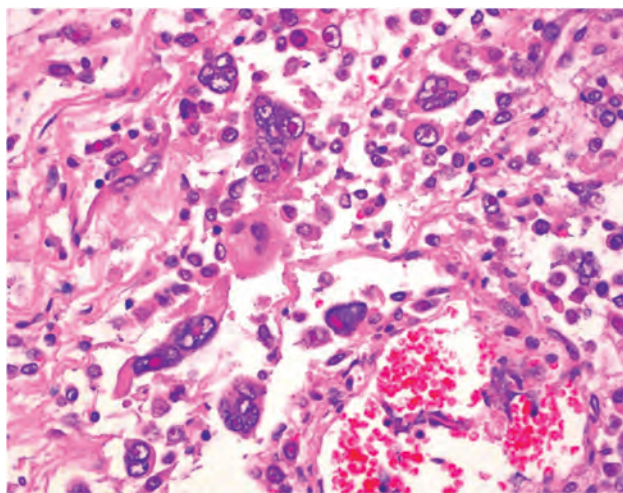
Фигура 6а. Саркоматоиден вариант на простатен аденокарцином (карциносаркоматозен модел), оцв. Н&Е



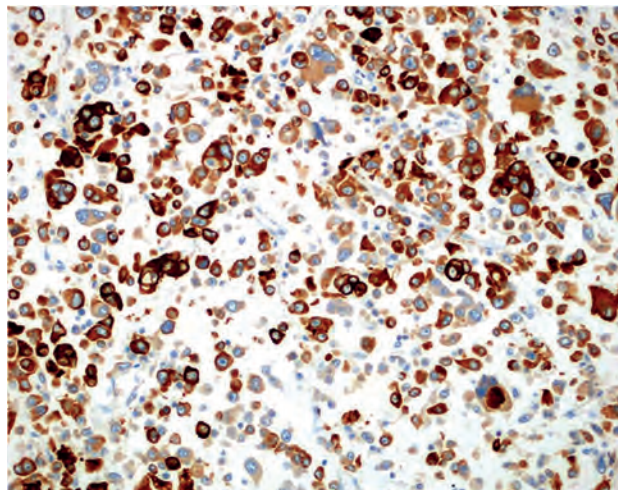
Фигура 6б. Саркоматоиден вариант на простатен аденокарцином (монофазен модел), оцв. Н&Е

токератинова и PSA/PAP-позитивност, а вретеновидноклетъчната компонента проявява по-често фокална цитокератинова позитивност и рядко PSA/PAP-маркиране.<sup>47-49</sup> Прогнозата на простатния саркоматоиден карцином е лоша, с локални рецидиви и лош отговор към хормонално лечение.<sup>50</sup>

**Плеоморфен гигантоклетъчен карцином.** Това е много рядък вариант на аденокарцином с големи бизарни туморни клетки с проминиращи нуклеоли. Едновременно с плеоморфната гигантоклетъчна компонента, могат да се наблюдават съвместно съществуващи други хистологични компоненти, включително оценка по Gleason 9 конвенционален ацинарен простатен карцином, гребноклетъчен карцином, сквамозен карцином, дуктален аденокарцином, включително с интрадуктално разпространение.<sup>53</sup> При ИХХ-изследване PSA може да бъде отрицателен в гигантските клетки или с различни степени на позитивност. Бизарните гигантски клетки се отчитат силно позитивни за цитокератини AE1/AE3 и/или Cam 5.2 (Фиг. 7а, б). По литературни данни този вариант е по-агресивен от конвенционалния ацинарен карцином по отношение на клинично протичане и изход.<sup>53</sup>



Фигура 7а. Плеоморфен гигантоклетъчен вариант на простатен аденокарцином, оцв. H&E



Фигура 7б. Плеоморфен гигантоклетъчен вариант на простатен аденокарцином, оцв. ИХХ СКАЕ1-АЕ3

**Други по-редки варианти.** Във връзка с масово прилагане на ИХХ-методи в простатната диагностика се наложи обособяване на някои редки варианти, които изискват особено внимание поради опасност от неправилна интерпретация на резултатите.

**Вариант с нетипична експресия на P63.** Тумор с аномална експресия на ИХХ-маркер p63 е описан наскоро като рядък и необичаен вариант на ПК. Важно е да се знае за съществуването му, за да се избегне поставянето на неправилна диагноза за доброкачествена ацинарна пролиферация вместо карцином. Диференциалната диагноза включва базалноклетъчна хиперплазия и базалноклетъчен карцином.<sup>24</sup> Средната възраст на пациентите е около 65 години (в диапазона 50-81 години).<sup>25</sup> Морфологичната характеристика се изразява в смес от атрофични жлези, някои слабо формирани или солидни, с многоредни, вретеновидни и базалоидни ядра. Проминиращи нуклеоли присъстват в по-голямата част от неопластичните жлези.<sup>26</sup> В някои случаи туморните жлези нямат ясно разграничима морфология и са по-близки до обичайния тип атрофичен аденокарцином, без ядрена палисадност и базалоидна морфология или са фор-



## НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

мирани от неопластични жлези, съставени от колумнарни клетки. В 19/21 случая 100% от туморните ядра показват интензивна позитивност за рб3 и 70% позитивност – в останалите два случая.<sup>25</sup> Въпреки позитивността за рб3, тези тумори равномерно експресират цитокератинови протеини от луминален тип, като СК18, СК8 и маркери за андрогенно сигнализиране (обикновено в луминалните клетки), включително андроген рецептор (AR), NKX3.1 и простеин.<sup>27</sup> В 13 от 13 проучени случая (100%) туморът е положителен за АМАСР и в 12 от 12 случая (100%) са положителни за PSA. Средната експресия на Ki-67 е 6.25% (диапазон от 5% до 10%) в 7 случая.<sup>25</sup> За разлика от обичайния простатен аденокарцином, рб3-простатен карцином показва смесен луминален/базален имунофенотип, еднакво липсва пренареждане на ERG-гена и често експресира GSTP1.<sup>27</sup> Градирането по Gleason в момента е спорен; около 80% от случаите са оценени като Gleason 3 + X, докато около 20% – като Gleason 4 + X и 5 + X.<sup>26</sup>

*Хистологичен вариант със стратифициран епител (PIN-подобен).* Аденокарцином, подобен на простатна интраепителна неоплазия (ПИН), се описва като туморни жлези, покрити с повече от два слоя атипични клетки, които наподобяват на PIN в структурния модел на жлезите.<sup>28, 29</sup> Може да имитира плосък или туфозен вариант на високостепенна PIN. При ИХХ-оцветяване с 34βЕ12- и рб3-антитела се установява липса на базални клетки. Експресията на АМАСР може да бъде позитивна. В някои случаи се наблюдават високи колумнарни клетки както при дуктален аденокарцином. Има литературни данни за клинично проследяване само в рамките на 5 месеца<sup>29</sup>, поради което неговата прогноза е неясна.

Към тази група David J Grignon (Modern Pathology 2004) причислява и други морфологични форми: аденокарцином с морфология

на карциноид, аденокарцином с *Paneth*-подобни клетки, аденокарцином с гломерулусни структури, аденокарцином с колагенови микронодули (муциозна фиброплазия) и „хипернефроиден“ аденокарцином. Тъй като клиничното значение на тези форми е по-скоро спекулативно и присъства в единични съобщения, в достъпната англоезична литература няма нито една статия, обобщаваща хистологичните варианти на ацинарен карцином. Независимо от това, познаването на морфологичните особености на тези варианти и методите за решаване на диференциално-диагностични проблеми често има решаващо значение за адекватната преценка на естеството, стадия, клиничното поведение и терапията.

### Подтипове на простатен карцином

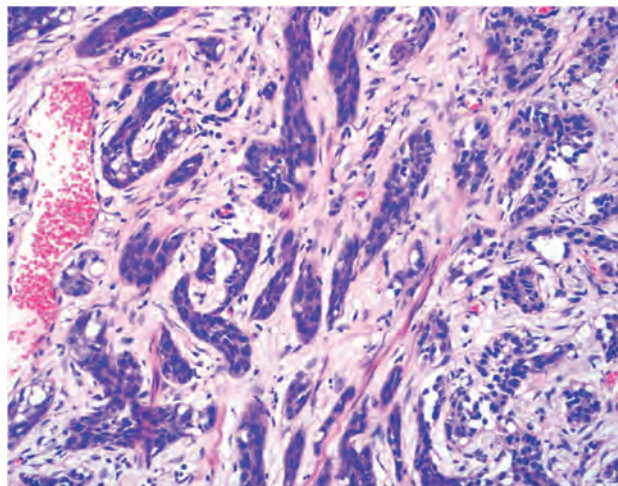
Поради различна хистогенеза, клинична изява и терапия в класификацията на WHO тази група обединява следните тумори: лимфоепителиом-подобен карцином, дуктален аденокарцином, уротелен простатен карцином, плоскоклетъчни неоплазми, базалноклетъчен карцином и невроендокринни тумори. Някои автори (David Grignon 2004, Rodolfo Montironi 2008) причисляват към тази група саркоматоиден карцином (carcinosarcoma). За да се избегне объркване с хистологичните варианти на ацинарния аденокарцином в англоезичната литература се използват термините *редки форми на ПК* (Rare forms of prostatic carcinoma), *необичайни форми* (Unusual types) или *подтипове на простатен карцином* (Subtypes of PC). Няма общоприето консенсусно становище кой от изброените термини да се използва.

*Лимфоепителиома-подобен вариант на ПК.* Тези варианти са много редки слабо диференцирани карциноми. Хистологично наподобяват на лимфоепителиома в други органи, характеризиращи се с синцитиален

растеж сред плътен лимфоцитен фон, но нямат връзка с вируса на *Epstein-Barr*. Карциномните клетки са положителни за PSA и АМАСР. Прогнозата е лоша. Съобщава се, че пациентите загиват от този тумор до 8–26 месеца след поставяне на диагноза.<sup>30</sup>

**Базалноклетъчен и аденоиднокистичен простатен карцином.** Базалноклетъчните лезии в простатната жлеза обхващат широк диапазон от доброкачествена хиперплазия на базални клетки до атипични базалноклетъчни лезии. Точно дефинирани морфологични малигнени характеристики включват: инфилтративен растеж, периневрална инвазия, екстрапростно разпространение (в шийка на пикочен мехур като предилекционно място) и наличие на некрози.<sup>31-33</sup> Клинично се среща предимно при възрастни пациенти, най-често с оплаквания от обструктивни уринарни симптоми; има съобщения, че в някои от случаите PSA е повишен.<sup>34</sup> Локални рецидиви, метастази и смърт са отчетени при приблизително 30%. Като се има предвид ограничените клинични данни, вариращи в широк диапазон, тези атипични лезии могат да се разглеждат като неоплазми с нисък малигнен потенциал. Базалоидните туморни клетки имат оскъдна цитоплазма, високо ядрено/цитоплазмено съотношение и неправилни или ъглови ядра с отворен хроматин. Повечето експерти приемат разделението на злокачествените простатни „базалоидни“ неоплазми на базалноклетъчни и аденоиднокистични.<sup>31, 33</sup> Морфологичната картина на базалноклетъчния карцином представлява тумор, съставен от различни по размер солидни гнезда, повлекла или трабекули с периферно палисадно подреждане на базалоидни клетки; могат да съдържат обширна централна некроза (Фиг. 8).

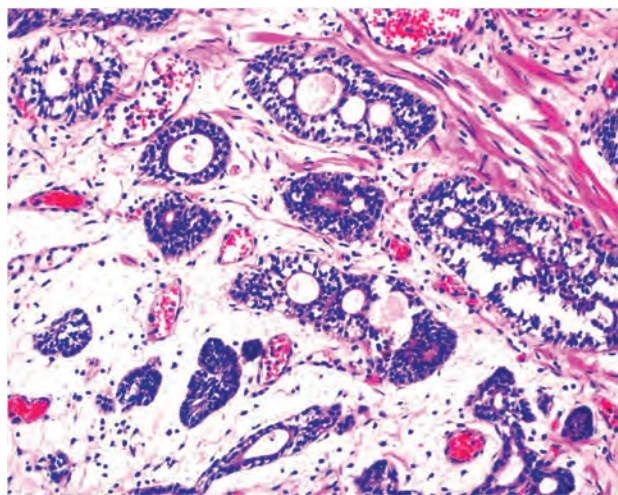
Базалноклетъчният ПК е агресивен тумор с честа загуба на експресия на PTEN и свръхекспресия на EGFR.<sup>35</sup> При аденоид-



Фигура 8. Базалноклетъчен карцином на простатна жлеза, оцв. Н&Е

нокистичната форма туморът расте по форма на гнезда от базалоидни клетки с криброзна структура, „тапицирани“ от вътрешната си част с еозинофилни хиалиноподобни мембрани. В лумените може да се наблюдават и базофилни муцинозни отлагания (Фиг. 9).

Хистогенетично базалоидните ПК-и произхождат от базални/резервни клетки, за разлика от обичайните простатни адено-



Фигура 9. Аденоиднокистичен простатен карцином, оцв. Н&Е

## НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

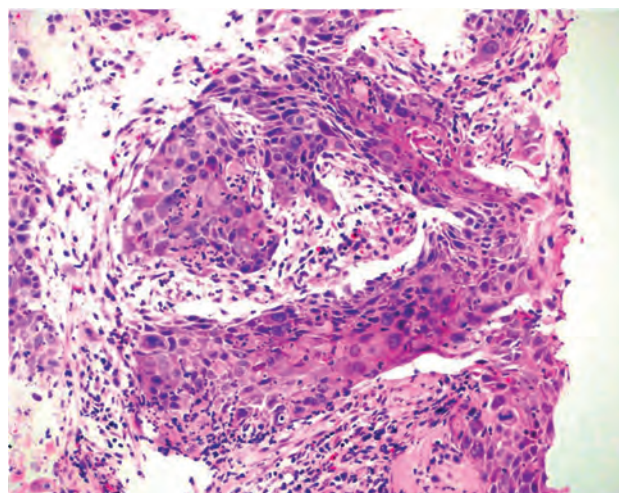
карциноми.<sup>31,33</sup> В последно време се установи, че истинските аденоиднокистични карциноми често съдържат *MYB*-транслокации, водещи до формиране на фузионни протеини *MYB-NFIB*.<sup>36</sup> За определяне на диференциацията на тези тумори се препоръчва да не се използва системата на *Gleason*.

Основните диференциални диагнози са с първична доброкачествена или атипичната базалноклетъчна хиперплазия. При разрешаване на тези казуси е важно да се установи има ли наличие на ядрен атипизъм.<sup>33</sup>

Някои аденоиднокистични пролиферации могат да бъдат мултифокални, проявяват фокален крибриформен строеж, но обикновено показват добре различим модел на лобуларен растеж, при който липсва сливане, експанзивна крибриформна структура или изразен неравномерен инфилтративен растеж, както при базалоидните карциноми.<sup>37</sup>

В допълнение към преценката на морфологичната структура на такива находки, характерни за малигнени тумори (инфилтративен растеж, периневрална инвазия, екстрапростатно разпространение и цитологични характеристики), провеждането на ИХХ-изследвания с p63-, HMW-CK(34pE12)-, CK7-, CK20-, Vcl-2- и Ki-67-антитела могат да бъдат полезни за разграничаване на базалноклетъчна хиперплазия от базалоиден карцином. Базалноклетъчните маркери, p63 или HMW-CK (34pE12), може да маркират много слоеве от базални клетки, само периферни зони на туморни кластери или само отделни, разпръснати туморни клетки. В аденоиднокистичния вариант CK7 проявява луминална позитивна експресия, обратно на HMW-CK (34pE12), позитивен с периферна експресия, докато в чисти солидни базалноклетъчни формации е отрицателен.

За разлика от обичайните простатни аденокарциноми и базалноклетъчната хиперплазия, в които Vcl-2-експресия отсъст-



Фигура 10. Плоскоклетъчен карцином, оцв. H&E

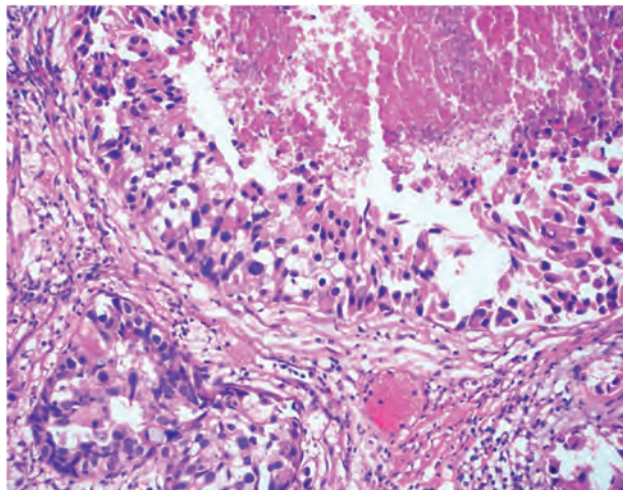
ва или е фокална/слаба, при базалоидните карциноми често се проявява дифузна Vcl-2-позитивност. Пролиферативният индекс за базалоидни карциноми винаги е  $> 20\%$ , значително по-висок от този при базалноклетъчна хиперплазия.<sup>38</sup>

**Карциноми с плоскоклетъчна диференциация.** Чистият плоскоклетъчен ПК е подобен на този в други анатомични области, които показват добра до слаба диференциация и вариабилна цитологична атипия (Фиг. 10).

Жлезистата компонента на аденосквамозния ПК е подобна на ацинарен аденокарцином. Плоскоклетъчната и жлезистата компоненти най-често са смесени. Ако пациентът няма анамнеза за хормонална терапия, жлезистата компонента на аденосквамозните карциноми може да бъде градуирана по *Gleason*. Плоскоклетъчната компонента може да показва променлива диференциация и не се включва в системата за оценка по *Gleason*. Карциномните сквамозни клетки ИХХ най-често са отрицателни за PSA и PSAP. Средната преживяемост за плоскоклетъчен ПК е относително кратка, около 6-24 месеца.<sup>39</sup>

**Уротелен простатен карцином.** Възниква от простатна уретра, периуретрални жлези и проксимални канали на простата, откъдето пропагира по хода на каналите и инфилтрира периферията на жлезата. Инфилтрацията на простатата от инвазивен карцином на пикочен мехур е относително по-често срещано явление. Първичният уротелен ПК дава обструктивни пикочни симптоми. Диагностичните критерии са идентични с тези на уротелен карцином на пикочен мехур. Цитологично уротелния ПК има високо ядрен грейд, със значителна нуклеомегалия, ядрен полиморфизъм и хиперхромазия. Цитоплазмата често е еозинофилна (подобна на тази при плоскоклетъчен карцином) (Фиг. 11).

Уротелният карцином *in situ* може да се разпространи от простатната уретра, обхващайки каналите и простатните ацини, или да расте през еякулаторния дуктус към семенни мехурчета, предизвиквайки стромална инвазия навсякъде по пътя на разпространението си. Перидуктална стромална инвазия на простата от уротелен карцином се проявява с ирегулярни солидни гнезда и повлекла, които се простират отвъд заобления гладък външен профил на уротелиалния



Фигура 11. Уротелен простатен карцином, оцв. H&E

карцином *in situ* – в гладката мускулатура на дуктусите и околната фибромускулна страма с фиброинфламаторна стромна реакция.<sup>30</sup>

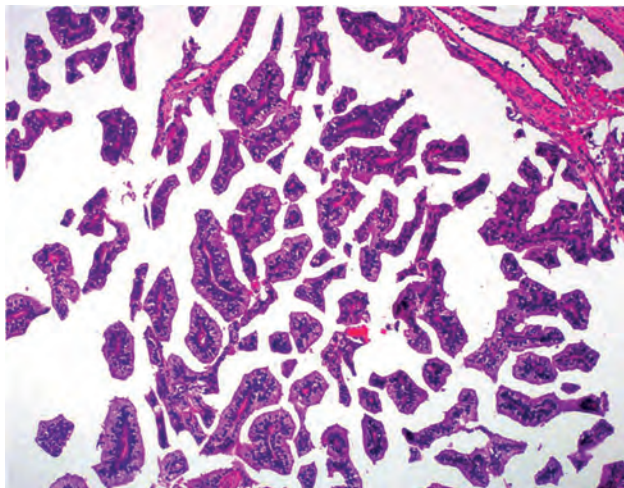
Имунохистохимичното изследване е полезно за отдиференциране на уротелен карцином от слабо диференциран простатен аденокарцином. Експресията на PSA и PSAP е отрицателна за уротелен карцином; CK7, CK20, високомолекулярен CK-34pE12 (CK903), p63 и тромбомодулин са положителни във висок процент.<sup>30</sup> Маркерът GATA3 е положителен в уротелен карцином и отрицателен в аденокарцином на простата, поради което може успешно да се прилага за идентифициране на уротелен произход на тумора.<sup>4, 40</sup>

В случаите с първичен уротелен карцином серумните нива на PSA обикновено не са клинично повишени. Системата за определяне на степен на диференциация и патологичен стадий на ацинарен аденокарцином е неприложима за уротелния. По литературни данни този подтип е с лоша прогноза и преживяемостта е 17–29 месеца.<sup>41</sup>

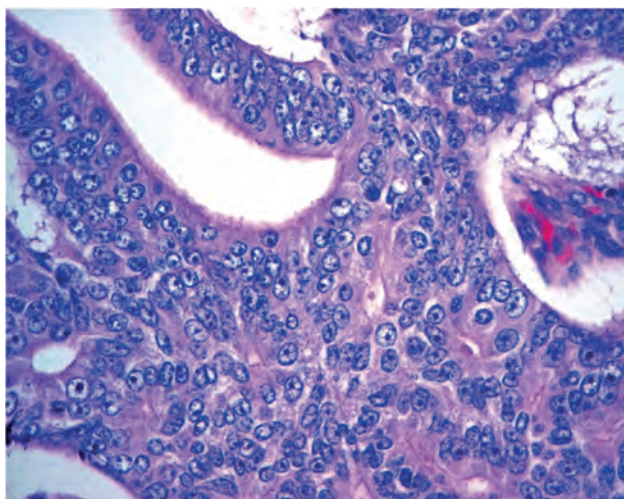
**Дуктален простатен карцином.** Дефинира се като аденокарцином с произход от простатен дуктален епител, формиращ големи жлезисти и папиларни структури от високи колумнарни клетки, често с псевдостратифициран растеж. Хистологично основната морфологична картина включва папиларни, крибриформни, отделни единични жлези и солидни участъци (Фиг. 12 a, b).

Цитоплазмата обикновено е амфифилна и ядрото задължително съдържа вариабилна проминираща нуклеола. Може да расте интралуминално в съществуващи дуктуси, запазвайки „естествен“ базален слой (канцеризация на дуктусите). Цитологично в дукталния аденокарцином ядрата са издължени, обикновено с проминиращи нуклеоли, с единични до чести митози; има по-голяма степен на нехомогенност на хроматина в

## НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ



**Фигура 12а.** Дуктален аденокарцином-папиларен модел, оцв. H&E



**Фигура 12б.** Дуктален аденокарцином-крибриформен модел, оцв. H&E

сравнение с конвенционалния ацинарен простатен аденокарцином.

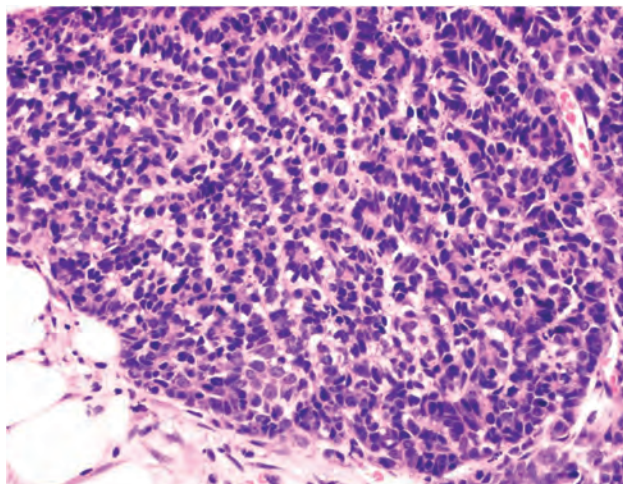
По данни от клиничната практика за наличие на смесен дукталноацинарен аденокарцином се съобщава в 5–6.3% от ПК-и.<sup>42</sup> Счита се, че дукталния простатен аденокарцином, синхронен с ацинарния аденокарцином от обичаен тип, са клонално свързани и в генома на туморните клетки рядко се среща загуба на PTEN и експресия на ERG-протеин.<sup>43</sup>

Налице са проучвания, че пациенти с простатен дуктален аденокарцином и с нисък PSA имат по-благоприятни патологични и клинични показатели и по-добра обща преживяемост в сравнение с ацинарен аденокарцином с оценка по *Gleason* 8-10.<sup>44</sup> Има данни, че простатния дуктален аденокарцином реагира на лечение с хормонални препарати (андроген-потискаща терапия).

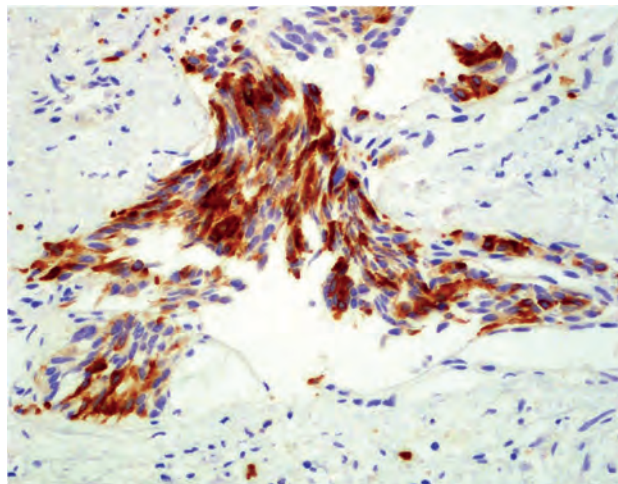
От друга страна, този тумор има морфологични прилики с аденокарциноми от други локализации. За терапевтични решения е важно разграничаването му от метастатични тумори (най-често колоректален, панкреасен, стомашен). Имунохистохимично в дукталния простатен аденокарцином винаги са позитивни AR, простеин, PSA и PSAP. Ki-67-пролиферативният индекс е по-нисък в дукталния, отколкото в други непростатни аденокарциноми.<sup>4, 45, 46</sup> Позитивна експресия на AMACR е установена в 77% от случаите; този маркер не е уместен за разграничаване от колоректален аденокарцином, тъй като се позитивира в много висок процент и в дебелочревни карциноми. Използването на PSAP, заедно с маркер за базални клетки, решава диагностичния проблем. При използване на антитела срещу p63 или HMCK (34BE12) в дукталните карциноми на простатна жлеза ИХХ не се откриват базални клетки.

За определяне на степен на диференциация консенсусът на ISUP от 2005 г. препоръчва морфологичен модел *Gleason* 4, а при наличие на централна туморна некроза – модел *Gleason* 5.

**Невроендокринни тумори на простатна жлеза.** Дребноклетъчен карцином. Първичният дребноклетъчен карцином на простата е много рядък, честотата му варира от 0.3% до 1% от всички ПК-и. В около половината от случаите туморът е чист дребноклетъчен карцином, а в другата половина е смесен с ацинарен аденокарцином



**Фигура 13а.** Дребноклетъчен невроендокринен карцином, оцв. H&E



**Фигура 13б.** Дребноклетъчен невроендокринен карцином, ИХХ: Synaptophysin

на простата.<sup>33</sup> Дребноклетъчният карцином е хистологично подобен на белогробния, включително на гребноклетъчния вариант на т.нар. синьоклетъчен тумор с оскъдна цитоплазма, високо ядрено/цитоплазмено съотношение, *сол и пипер* хроматин, ядрено формиране (по формата на съседни ядра), индивидуални клетъчни некрози и/или такива като географска карта, размазани артефакти (кръш феномен на *Azzopardi*) (Фиг. 13а).

Фокалната невроендокринна диференциация при ацинарен аденокарцином се характеризира с разпръснати или групи от невроендокринни клетки, смесени с клетъчни елементи и жлези от аденокарцином, проявени при ИХХ-изследване с невроендокринни маркери (Фиг. 13б). Възможно е да се установи наличие на *Paneth*-клетъчна метаплазия в някоя зона от тумора.<sup>51</sup>

Андроген-потискаща терапия на ацинарен аденокарцином може да стимулира невроендокринни туморни клетки за клонална пролиферация, тъй като същите са лишени от AR. Възможна клонална прогресия и еволюция на тумора може да се получи и от популацията на неендокринни туморни

клетки, които са повлияни от андроген-потискаща терапия. Има съобщения за селектиране на много агресивен ендокринно неактивен гребноклетъчен карцином, който дава метастази в необичайни далечни групи лимфни възли и паренхимни органи.<sup>51</sup>

По отношение на невроендокринна имунореактивност в гребноклетъчния простатен карцином позитивни маркери са синаптофизин (84-89%), хромогранин (61-75%), CD56 (83-92%), NSE (85%) и простат-специфични маркери (PSA, PAP, PSMA), положителни в по-малко от 20% от случаите. Приблизително 50% от гребноклетъчните карциноми са TTF-1 позитивни, така че е трудно да се идентифицира произхода им посредством този маркер.

Използването на генетични тестове, като *TMPRSS2-ERG*-генна фузия, може да бъде полезно. Генът *TMPRSS2* (трансмембранна протейназа серин 2) е андроген-регулиращ и специфично се експресира в простата; в 5'нетранслирания му регион е налице андроген-отвечен участък и сливането на 5'*TMPRSS2* с 3'*ERG*-гена води до експресия на *ERG* под андрогенен контрол. По правило синтезът на *TMPRSS2-ERG* се

## НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

наблюдава при 50% (40-70%) от аденокарциномите на простата; има също съобщения за присъствие и в високостепенна PIN (около 20%)<sup>52</sup>, но като цяло е отрицателен в доброкачествените жлези.

Чрез употреба на FISH-анализ пренареждане в *ERG*-гена се открива в 8 случая на гребноклетъчен карцином на простатата (67%), а пренареждане, свързано с делеция на *ERG*-гена, в 7 случая. Такова пренареждане не се открива в никой от гребноклетъчните карциноми на пикочен мехур (12 случая) или на бял гроб (11 случая)<sup>52</sup>, така че FISH-анализ на пренареждане на *TMPRSS2-ERG*-ген е полезно за доказване на първичен гребноклетъчен ПК.

*Едроклетъчен невроендокринен карцином.* Това е изключително рядък вариант с хистологични характеристики, идентични с тези на едроклетъчния белодробен карцином. От общо 7 случая, съобщени досега в литературата, 6 са с анамнеза за предшестваща хормонална терапия по повод на ацинарен аденокарцином на простатна жлеза. Средната възраст на пациентите е 67 години (43–81 години). Микроскопски туморът е под формата на солидни полета, ивици и ленти от клетки с големи ядра, груб хроматин и проминиращи нуклеоли. Наблюдават се висока митотична активност и масивни некрози. В повечето случаи туморът е смесен с ацинарен аденокарцином. Позитивните ИХХ-маркери включват хромогранин, синаптофизин, CD56, CD57 и АМАСР. По правило PSA и PSAP показват фокална имунореактивност. Прогнозата е изключително лоша и средната праживяемост е 7 месеца.<sup>54</sup>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Marcus DM, Goodman M, Jani AB, et al. A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 283-288
2. Arista-Nasr J, Martínez-Benítez B, Aguilar-Ayala EL, et al. Pseudohyperplastic prostate carcinoma: histologic patterns and differential diagnosis. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19: 253-260
3. Farinola MA, Epstein JI. Utility of immunohistochemistry for alpha-methylacyl-CoA racemase in distinguishing atrophic prostate cancer from benign atrophy. *Hum Pathol* 2004; 35: 1272-1278
4. Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: e6-e19
5. Kaleem Z, Swanson PE, Vollmer RT, et al. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: a study of 202 consecutive completely embedded radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998; 109: 695-703
6. Levi AW, Epstein JI. Pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma on needle biopsy and simple prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1039-1046
7. Zhou M, Jiang Z, Epstein JI. Expression and diagnostic utility of alpha-methylacyl-CoA-racemase (P504S) in foamy gland and pseudohyperplastic prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 772-778
8. So JS, Epstein JI. Histologic features of pseudohyperplastic perineural invasion in prostatic adenocarcinoma: a mimicker of benign hyperplastic glands and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 852-857
9. Zhang HZ, Jiang ZM, Shi L. [Article in Chinese] Pathologic characteristics of pseudohyperplastic prostatic adenocarcinoma. 2007; 36: 742-745
10. Epstein JI. Prostate cancer grading: A contemporary photomontage. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 137
11. Tran TT, Sengupta E, Yang XJ. Prostatic foamy gland carcinoma with aggressive behavior: clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 618-623
12. Zhao J, Epstein JI. High-grade foamy gland prostatic adenocarcinoma on biopsy or transurethral resection: a morphologic study of 55 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 583-590
13. Koca SB, Yıldız P, Behzatoğlu K. Foamy gland carcinoma in core needle biopsies of the prostate: clinicopathologic and immunohistochemical study of 56 cases. *Ann Diagn Pathol* 2014; 18: 271-274

14. Warrick JI, Humphrey PA. Foamy gland carcinoma of the prostate in needle biopsy: incidence, Gleason grade, and comparative  $\alpha$ -methylacyl-CoA racemase vs. ERG expression. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1709-1714
15. Nelson RS, Epstein JI. Prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm. Foamy gland carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 419-426
16. Hudson J, Cao D, Vollmer R, et al. Foamy gland adenocarcinoma of the prostate: incidence, Gleason grade, and early clinical outcome. *Hum Pathol* 2012; 43: 974-979
17. Lane BR, Magi-Galluzzi C, Reuther AM, et al. Mucinous adenocarcinoma of the prostate does not confer poor prognosis. *Urology* 2006; 68: 825-380
18. López JI, Laforga JB. Mucinous (colloid) adenocarcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1995; 76: 805-806
19. Dhom G. Unusual prostatic carcinomas. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 28-36
20. Hejka AG, England DM. Signet ring cell carcinoma of prostate. Immunohistochemical and ultrastructural study of a case. *Urology* 1989; 34: 155-158
21. Alline KM, Cohen MB. Signet-ring cell carcinoma of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 99-102
22. England DM, Hejka AG. Signet-ring cell carcinoma of the prostate--always an aggressive lesion? *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 812
23. Fujita K, Sugao H, Gotoh T, et al. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate: report and review of 42 cases. *Int J Urol* 2004; 11: 178-181
24. Wu A, Kunju LP. Prostate cancer with aberrant diffuse p63 expression: report of a case and review of the literature and morphologic mimics. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1179-1184
25. Osunkoya AO, Hansel DE, Sun X, et al. Aberrant diffuse expression of p63 in adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy and radical prostatectomy: report of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 461-467
26. Giannico GA, Ross HM, Lotan T, et al. Aberrant expression of p63 in adenocarcinoma of the prostate: a radical prostatectomy study. *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1401-1406
27. Tan HL, Haffner MC, Esopi DM, et al. Prostate adenocarcinomas aberrantly expressing p63 are molecularly distinct from usual-type prostatic adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2015; 28: 446-456
28. Hameed O, Humphrey PA. Stratified epithelium in prostatic adenocarcinoma: a mimic of highgrade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2006; 19: 899-906
29. Tavora F, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1060-1067
30. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology* 2012; 60: 59-74
31. Epstein JI, Armas OA. Atypical basal cell hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1205-1214
32. Iczkowski KA, Ferguson KL, Grier DD, et al. Adenoid cystic/basal cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic finding Basal cell carcinoma of the prostate: A clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1523-1529
33. Ali TZ, Epstein JI. Basal cell carcinoma of the prostate: A clinicopathologic study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 697-705
34. Terris MK. The appearance of adenoid cystic carcinoma of the prostate on transrectal ultrasonography. *BJU Int* 1999; 83: 875-876
35. Simper NB, Jones CL, MacLennan GT, et al. Basal cell carcinoma of the prostate is an aggressive tumor with frequent loss of PTEN expression and overexpression of EGFR. *Hum Pathol* 2015; 46: 805-812
36. Bishop JA, Yonescu R, Epstein JI, et al. A subset of prostatic basal cell carcinomas harbor the MYB rearrangement of adenoid cystic carcinoma. *Hum Pathol* 2015; 46: 1204-1208
37. McKenney JK, Amin MB, Srigley JR, et al. Basal cell proliferations of the prostate other than usual basal cell hyperplasia: a clinicopathologic study of 23 cases, including four carcinomas, with a proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1289-1298
38. Yang XJ, McEntee M, Epstein JI. Distinction of basaloid carcinoma of the prostate from benign basal cell lesions by using immunohistochemistry for bcl-2 and Ki-67. *Hum Pathol* 1998; 29: 1447-1450
39. Nabi G, Ansari MS, Singh I, et al. Primary squamous cell carcinoma of the prostate: a rare clinicopathological entity. Report of 2 cases and review of literature. *Urol Int* 2001; 66: 216-219
40. Hoang LL, Tacha D, Bremer RE, et al. Uroplakin II GATA3, and p40 are highly sensitive markers for the differential diagnosis of invasive urothelial carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2015; 23: 711-716



## НЕОБИЧАЙНИ МОРФОЛОГИЧНИ ВАРИАНТИ НА ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

---

41. Greene LF, O'Dea MJ, Dockerty MB. Primary transitional cell carcinoma of the prostate. *J Urol* 1976; 116: 761-763
42. Colpaert C, Gentens P, Van Marck E. Ductal („endometrioid“) adenocarcinoma of the prostate. *Acta Urol Belg* 1998; 66: 29-32
43. Morais CL, Herawi M, Toubaji A, et al. PTEN loss and ERG protein expression are infrequent in prostatic ductal adenocarcinomas and concurrent acinar carcinomas. *Prostate* 2015; 75: 1610-1619
44. Packiam VT, Patel SG, Pariser JJ, et al. Contemporary population-based comparison of localized ductal adenocarcinoma and high-risk acinar adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 2015; 86: 777-782
45. Leite KR, Mitteldorf CA, Srougi M, et al. Cdx2, cytokeratin 20, thyroid transcription factor 1, and prostate specific antigen expression in unusual subtypes of prostate cancer. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12: 260-266
46. Seipel AH, Samaritunga H, Delahunt B, et al. Immunohistochemistry of ductal adenocarcinoma of the prostate and adenocarcinomas of non-prostatic origin: A comparative study. *APMIS* 2016 [Epub ahead of print]
47. Ordoñez NG, Ayala AG, von Eschenbach AC, et al. Immunoperoxidase localization of prostatic acid phosphatase in prostatic carcinoma with sarcomatoid changes. *Urology* 1982; 19: 210-214
48. Hansel DE, Epstein JI. Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1316-1321
49. Dundore PA, Cheville JC, Nascimento AG, et al. Carcinosarcoma of the prostate. Report of 21 cases. *Cancer* 1995; 76: 1035-1042
50. Grignon DJ. Unusual subtypes of prostate cancer. *Mod Pathol* 2004; 17: 316-327
51. Gladell PP, Rafael EJ. Small cell carcinoma and other neuroendocrine tumors. In: Mahul Amin B, eds. *Diagnostic Pathology Genitourinary*. Salt Lake City: AMIRSYS publishing 2010: 3-114
52. Guo CC, Dancer JY, Wang Y, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion in small cell carcinoma of the prostate. *Hum Pathol* 2011; 42: 11-17
53. Parwani AV, Herawi M, Epstein JI. Pleomorphic giant cell adenocarcinoma of the prostate: report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1254-1259
54. Evans AJ, Humphrey PA, Belani J et al. Large cell carcinoma of prostate: a clinicopathologic summary of 7 cases of a rare manifestation of advanced prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 684-693



////////////////////////////////////

**МОЛЕКУЛЯРНИ БИОМАРКЕРИ И ГЕНОМНИ  
АНАЛИЗИ ЗА ВЗЕМАНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИ  
РЕШЕНИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**доц. Милка Георгиева, дбн**

Българско дружество по патология



# МОЛЕКУЛЯРНИ БИОМАРКЕРИ И ГЕНОМНИ АНАЛИЗИ ЗА ВЗЕМАНЕ НА ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. Милка Георгиева, гбн

Българско дружество по патология

## ОБЗОР

Стандартните клинични биомаркери за диагноза, прогноза и избор на терапия при простатен карцином (ПК) не дават достатъчна информация, което затруднява диагнозата, прогнозата и избора на най-адекватни терапии и често води до излишни биопсии, свръхлечение и хормонална резистентност.

През последното десетилетие са създадени и въведени нови геномни биомаркери, които драматично подобряват детекцията, прогнозата и оценката на риска на ПК. В настоящия обзор са разгледани молекулярни диагностични, прогностични и предиктивни биомаркери с широка употреба в клиничната практика, подкрепени от силни доказателства за клинична полза.

## Увод

Напоследък голям брой проучвания докладват много потенциални биомаркери за диагноза и прогноза на простатен карцином (ПК). Някои от тях вече са в трета фаза клинични проучвания, други са одобрени от Американската агенция за храна и лекарства (FDA,) но повечето от тях все още са в период на валидиране и доказване на клиничните им ползи. Направени са детайлни молекулярни профили на простатните тумори. The Cancer Genome Atlas Research Network идентифицира геномни и други молекулярни промени при различни тумори, включително и ПК.

## Геномни биомаркери

Проучвания на целия геном (GWAS) идентифицират няколко генетични полиморфизма и наследствени варианта, свързани с предразположение към ПК. При мъже с предишни негативни патологични резултати тестовете ProgenSA PCA3 и ConfirmMDx предсказват резултата от следваща биопсия. Комерсиалните тестове Decipher, Oncotype DX и Prolaris подобряват стратифицирането на риска за ПК, като идентифицират мъже с най-висок риск от неблагоприятен изход. Други биомаркери спомагат при избор на терапия при кастрация-резистентен ПК (КРПК). Експресията на AR-

V7 е предиктивна за резистентност към *abiraterone/enzalutamide*, докато poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor (PARP) инхибитори и платина-базирана химиотерапия са показани за метастатични пациенти, носители на мутации в ДНК-репаративни гени (ДРГ).

Въвеждането на геномни биомаркери драматично подобри детекцията, прогнозата и оценката на риска на ПК. Въпреки успехите при откриване на подходящи кандидати за биомаркери, само няколко се използват в клиниката.<sup>1</sup>

**Дефекти в ДНК-репарацията и нови терапевтични стратегии.** За голяма част от агресивните ПК-и (около 25%) са характерни промени в ДНК-репаративната система, което предполага благоприятни възможности за прецизирани терапии; около 10% имат промени в герминативни клетки и потенциално съответстват на наследствена предразположеност към туморен риск.<sup>2</sup>

През 2015 г. The Cancer Genome Atlas Research Network докладва резултати от 333 първични ПК-и, като в 19% от първичните тумори са идентифицирани мутации в ДРГ, включително 3% в *BRCA2*.<sup>3</sup> Същата година при екзомно секвениране на 150 метастатични биопсии е установено, че 23% от метастатичния ПК има промени в ДРГ, като отново участват гени от хомоложна репарация (*BRCA2*, *ATM* и *BRCA1*), както и гени от репарация на грешно съвояване (mismatch repair – *MLH1* и *MSH2*).<sup>4</sup> Неочаквано 11.8% от мутациите в ДРГ са открити в герминативна ДНК – първа индикация, че предиспозицията при мъжете с метастатичен ПК (мПК) е по-широко разпространена от известната досега.<sup>5</sup> Изследвания със следваща генерация секвениране (NGS) при семейства с наследствен ПК, млада възраст на болестта и множество засегнати роднини от първа степен, установяват повтаряща се *HOXB13* G84E-

мутация.<sup>6</sup> Така герминативните мутации при мъже с ПК са основно свързани с гени за наследствен карцином на гърда/овариален карцином (НВОС), гени за синдром на *Lynch* и по-рядко *HOXB13*.

В допълнение, когато се тества пробанд с мПК има причина да се предложи тестване на гени извън тези, свързани със синдромите. Показано е, че наличие на мутация в ДРГ (соматична или герминативна) е предиктивен биомаркер за отговор към различни нови терапии. Пациенти с ПК, които имат висока микросателитна нестабилност (MSI-H) или са свързани с герминативни мутации в гени за синдром на *Lynch*, могат да се повлияят добре от имунотерапия с PD-1/PD-L1 инхибитори.<sup>7</sup> Одобряването на  *pembrolizumab*  за MSI-H-тумори е опция за такива пациенти. Тези данни показват по-значително взаимодействие между соматичната геномика и герминативната генетика и увеличават възможностите за терапия и превенция.

Фаза II проучване TOPARP-A показва силната потенциална терапевтична роля на PARP-инхибитори (*olaparib*) при тумори с дефекти в ДРГ (*BRCA2*, *ATM*, *BRCA1*, *CHEK2* и др.) и доведе до голям брой допълнителни клинични проучвания, тестващи PARP-инхибитори за селектиран с биомаркери (дефицитна ДНК-репарация) авансирал ПК.<sup>8</sup>

Платина-базирана терапия е използвана и при други *BRCA1/2*-свързани тумори и има предимството да е достъпна и добре известна на медицинските онколози. Два ретроспективни анализа демонстрират повишен отговор към платина-базирана химиотерапия при пациенти с мКРПК, които също са носители на *BRCA2*-герминативна мутация или патогенен вариант.<sup>9,10</sup> Те също доказват концепцията, че геномика и генетика заедно идентифицират ефективни прецизирани терапии за подгрупа пациенти, които се повлияват благоприятно, и намаля-

ват неефективните терапии за тези, които не се повлияват добре. В резултат на тези данни се провеждат и други проучвания за оценка ролята на PARP-инхибитори и платина-базирана химиотерапия (самостоятелно или в комбинация с други терапии) за пациенти с дефекти в ДРГ.

Герминативни дефекти в ДРГ са свързани с лоша прогноза и са повече при метастатичен ПК. Установено е, че мъже, носители на относително редки патогенни герминативни мутации в *BRCA2*, имат повишен риск от ПК, а при наличие на тумор имат лоша преживяемост в сравнение с болни мъже без *BRCA2*-патогенни мутации.<sup>11-13</sup>

**Практически приложения.** Наличието на герминативни и соматични мутации все по-добре се дефинира за пациенти с авансирал ПК, но кой и как да се тества сериозно се дебатира. Вече е ясно, че повечето мъже с мПК и патологични мутации в ДРГ са около 10% и са включени гени като *BRCA2* (най-разпространен), *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1*, *RAD51D* и *PALB2*. Изненадващо е, че фамилиите истории на тези пациенти не винаги са показателни и затова не може да се разчита на тях за насочване към генетично тестване. Герминативните патогенни мутации могат да имат и фамилни, и терапевтични приложения. Честотата на герминативни мутации в ДРГ, свързани с високо и умерено пенетрантна туморна предиспозиция, е по-висока от известната досега при пациентите с мПК.<sup>5</sup>

Соматични промени в различни гени се описват напоследък все по-добре. Приложение на PARP-инхибитори или платина-базирана терапия може да се обсъждат за пациенти с *BRCA*-мутации, а имунотерапия с PD-1-инхибитори се препоръчва за пациенти с промени в гените за ДРГ на грешно сдволяване (MMR) и е одобрена от FDA.<sup>2</sup>

В допълнение към потенциалните те-

рапевтични ползи и прогностични приложения идентифицирането на герминативни носители на гени за единична, висока или умерена туморна предиспозиция дава възможност за каскадно генетично тестване; това е ранно герминативно генетично тестване на членове на семейството, което дава поточна оценка на персоналния риск за развитие на тумори и създава възможности за ранен тумор-специфичен скрининг, а в някои случаи и за терапии за снижение на риска и за репродуктивно планиране.<sup>2</sup>

**Кой да бъде тестван за герминативни мутации?** Наскоро е публикуван консенсусен документ, считан поради липса на данни за изследователски от гледна точка на препоръки.<sup>14</sup> Допълнително са обновени съответните препоръки на NCCN ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)). В настоящото му ръководство се препоръчва генетична консултация и/или тестване да се предлагат на пациенти с мПК и на тези, които отговарят на критерии за тестване, базирано на препоръки за фамилна история.

Критерии, насочващи за генетична консултация/тестване за герминативни промени, включват мъже с диагноза ПК и което и да е от следните условия: (1) известна мутация в ген за предразположение в семейството; (2) мПК; (3) локализиран ПК с висок риск (оценка по *Gleason*  $\geq 8$ , WHO грейд  $\geq 3$  или *PSA*  $\geq 20$ ng/mL); (4) туморно секвениране (соматично) с детектирани мутации в гени за наследствен туморен риск (напр. *BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*); (5) фамилна история, показваща синдром за HBOC; (6) фамилна история, насочваща за синдром на *Lynch*; (7) фамилна история, насочваща за синдром за наследствен ПК.<sup>14-16</sup>

**Герминативно профилиране.** Резултати от генетично тестване, особено за герминативни патогенни варианти на ДРГ, дават все повече информация за терапия,

клинични проучвания и поведение при ПК.<sup>8, 17</sup> Използването на NGS направи герминативното тестване по-достъпно и пълно и по-големи кохорти пациенти се тестват с големи генни панели. Тези методи имат потенциал да се използват за две важни цели: терапия и клинични проучвания за наследствен карциномен риск. Работна група за герминативна генетика от Консорциума за клинични проучвания на ПК (The Germline Genetics Working Group of the Prostate Cancer Clinical Trials Consortium – GGWGPCCTC) приема, че мъже с ПК, подложени на герминативно генетично тестване за терапия или за клинично проучване, трябва да получат информация преди теста относно значението на позитивния тестов резултат за тях и тяхното семейство.

Въпреки че целта на таргетното туморно секвениране е да идентифицира терапевтични опции, соматичното тестване може да идентифицира и герминативни мутации в туморната секвенция. Соматичното туморно профилиране може също да идентифицира повишен мутационен товар и MSI, което се асоциира с герминативни MMR-мутации (синдром на *Lynch*). Когато е възможно генетично тестване за терапевтични цели, трябва да се направи в рамките на клинично проучване. Мъже, диагностицирани с наследствена генетична мутация, трябва да бъдат насочени за тестване и за други тумор-свързани рискове, а техните кръвни роднини трябва да се изпратят за каскадно тестване.

**Обсъждане при туморно геномно профилиране.** Мъже, насочени само за туморно геномно профилиране, трябва да получат консултация за възможността да се детектират герминативни мутации, като това дава основание за потвърдително герминативно тестване. Мъже с ПК с MSI-H или dMMR (туморно профилиране с мутации в *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* или *PMS2*) трябва

да получат разширена фамилна история и скрининг за синдром на *Lynch* или да бъдат обсъдени за генетична консултация.<sup>18</sup> Значението на тестването се повишава рязко, когато клиницистът е добре информиран за подходящите избори на терапия. Понастоящем емпиричните методи са приемлива алтернатива на биомаркерите; от друга страна, настоящите биомаркери не са перфектни и е необходима допълнителна проспективна верификация в големи групи и лесно възпроизводими тестове. Медицините онколози трябва да знаят, че целите на соматичното тестване и интерпретацията на вариантите са различни от тези за герминативни варианти. Туморното тестване не може да се използва като заместител на тестване за генетичен риск. Ако е налице предположение за герминативна мутация или е потвърдена, има няколко теми за обсъждане с пациентите и техните роднини.

**Основно генетично обучение за семейството.** Повечето мутации в туморите не са наследствени, а се развиват само в туморни клетки. Герминативните мутации са редки, но могат да се предават на децата и да се асоциират с повишен карциномен риск. В повечето случаи родител, носител на герминативна мутация, има 50/50 шанс да предаде мутацията на всяко дете. Очаква се, че 7 от 10 гена (от 20000) не функционират поради наличие на мутация. Заклученията от резултатите варират според гена, резултата, възрастта и пола на пациента. Има високорискови гени, гени с умерен риск и гени, за които може да има риск, но той остава неясен. Тест с позитивен резултат за мутация не гарантира, че пациентът ще развие тумор през живота си, но може да покаже необходимост от допълнителни медицински грижи за запазване на здравето. Някои генни мутации водят до по-висок риск за тумор (*BRCA1/2*),



докато други могат да доведат до умерено повишен риск – *CHEK2* (за карцином на гърда) и *RAD51C/D* (за овариален карцином). Важно е да се отбележи, че не всички генни мутации водят до един и същ риск и много от тях още не са характеризирани нито за риск, нито за биология на болестта или за терапевтични решения. Много нови редки варианти са с ограничени до липсващи данни за относителен риск или за профил на терапевтичен отговор. Има препоръки за медицински грижи и интервенции при ключови гени, някои от които са доказани като животоспасяващи, а други са по-противоречиви. Има препоръки, основани на доказателства, които са консенсусни, а за други от тях липсват консенсус или препоръки.<sup>19</sup> С някои изключения (*TP53*), повечето тестове се препоръчват за индивиди по-възрастни от 18 години. Репродуктивни последици могат да повлияят на решението, особено при по-млади жени.

В заключение, за целите на оценка на наследствен риск се препоръчва тестване на мутации, асоциирани с HBOC, синдром на *Lynch* или наследствен ПК. Това включва гените *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIP1*, *CHEK*, *HOXB13*, *MSH2*, *MLH1*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NBN*, *PALB*, *RAD51C*, *RAD51D* и *TP53*. Поразширено тестване, включващо групите гени *POLE* и *RAD51*, които могат да са предиктивни за чувствителност към нови терапии, е основателно, ако туморно тестване не е планирано или не е възможно, както в случай със самостоятелна метастатична костна болест.

Колкото са по-големи генните панели, толкова е по-голяма вероятността от откриване на вариант с несигурно значение (VUS). В анализ за герминативно тестване при мъже с ПК повече от една трета от тестовете имат по един VUS.<sup>20</sup> Този факт, комбиниран със значението на кас-

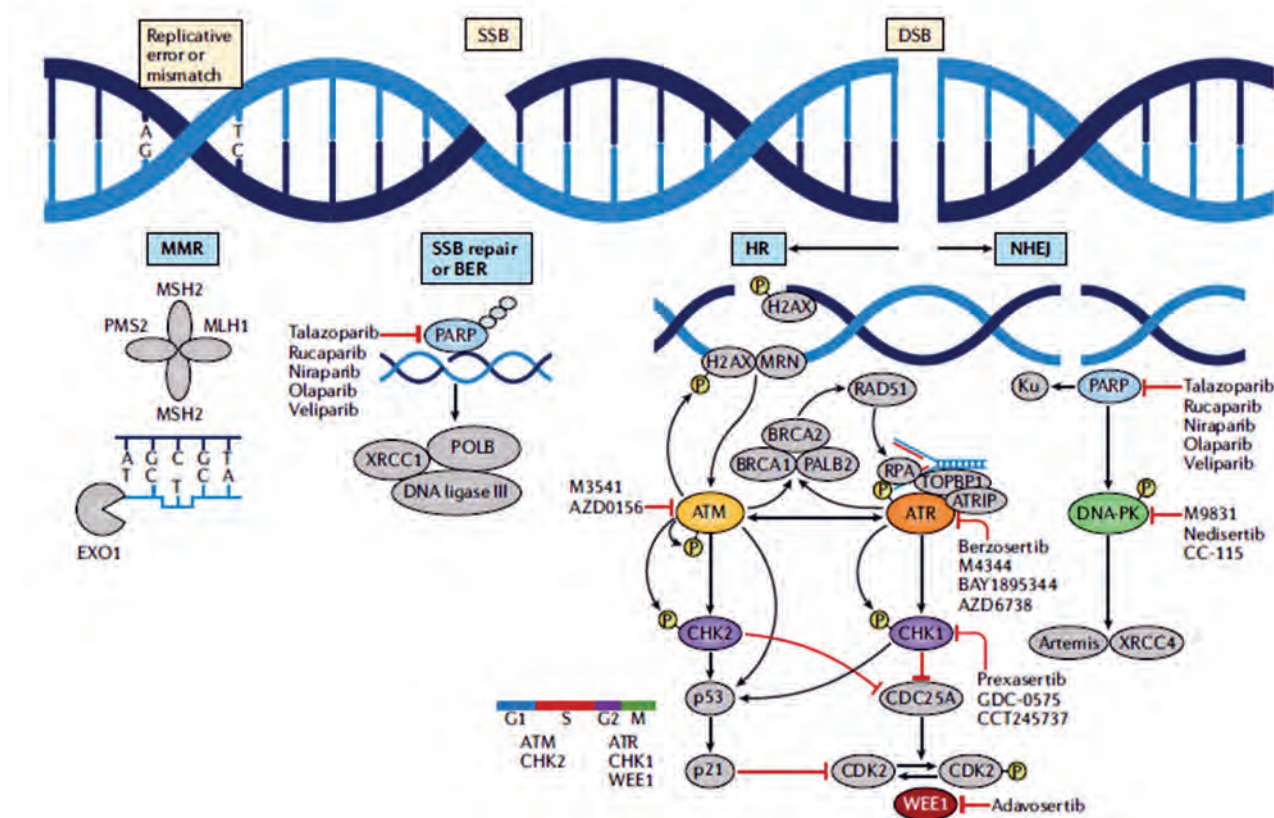
кадно тестване за потенциално засегнати членове на семейството, подчертава необходимостта от екип с достатъчно знания и опит в генетичното тестване.

### ДНК-репаративни сигнални пътища и клинични таргети

Най-често ДНК-повредите се проявяват като едноверижни скъсвания (SSBs), въпреки че двойноверижните скъсвания (DSB) са по-летални за клетките и изискват бързи мерки за осигуряване на оцеляването им.<sup>21</sup>

Специфични типове ДНК-повреди най-често се проявяват като грешни сдвоявания от репликация (MMR), едноверижни ДНК-скъсвания (SSBs) или двуверижни ДНК-скъсвания (DSBs) и са резултат от активиране на специфични сигнални и репаративни каскади.

Пътищата за репарация на ДНК-повреди намаляват репликационния стрес и поправят ДНК. Дефицитът в тези пътища води до акумулиране на SSBs и DSBs и увеличена имуногенност поради генериране на неоантигени от мутирани протеини. Установено е, че PARP-ензими са ключови за активиране на много репаративни механизми и са основни протеини за поправка на SSB или за базова ексцизионна репарация (BER). Поправката на DSBs става предимно чрез бърз, склонен към грешки, репаративен път с нехомоложно свързване на краища (NHEJ), заедно с много по-бавния, безгрешен сигнален път на хомоложна рекомбинация. По правило ДНК-репликацията е необходим компонент на ДНК-репарацията и така регулацията на клетъчния цикъл и репликационния стрес се преплитат с пътищата за ДНК-репарация. На *Фиг. 1* са показани лекарства, таргетиращи ключовите компоненти на ДНК-репаративни пътища, които се тестват клинично.



Фигура 1. ДНК-репаративни сигнали пътица и таргети в клиниката (адаптация по Pille PG, et al., 2019)

### Предиктивни биомаркери за имуноterapia на простатен карцином

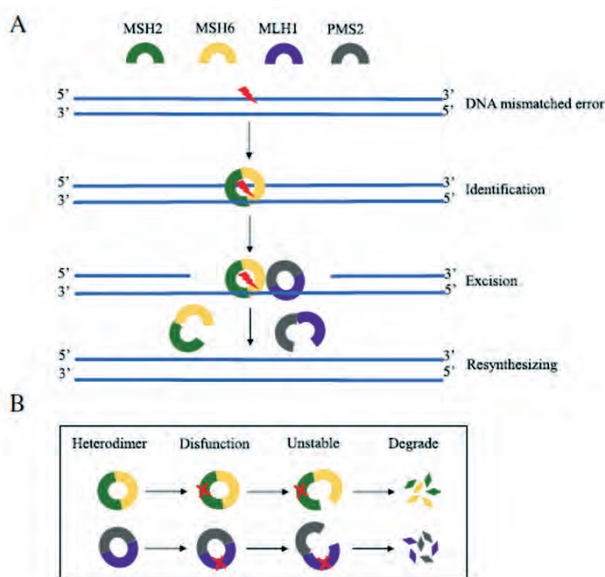
**dMMR/MSI-H.** Широкото клинично приложение на имуноterapiите е ограничено, защото някои тумори показват относително слаб резултат и ниски честоти на отговор.<sup>22</sup> Затова спешно са необходими биомаркери за селекция на чувствителни пациенти и за предикция на терапевтичния отговор. Много доказателства подкрепят експресията на PD-1 или PD-L1, туморния мутационен товар (ТМТ), dMMR и MSI-H като предиктивни биомаркери, насочващи за клинично приложение на имунни чекпойнт-инхибитори (ИЧИ).<sup>23</sup> Тумори с dMMR или MSI-H са чувствителни към PD-1-и PD-L1-инхибитори. Важно е да се отбележи, че

dMMR или MSI-H могат да идентифицират респондери, независимо от туморен тип или място, т.е. те могат да насочват различни имуноterapiи по същия начин. Впоследствие FDA одобри показанията на ИЧИ за всички солидни dMMR/ MSI-H тумори (tissue-agnostic cancer).<sup>24</sup>

**MMR.** За първи път MMR е доказан като причинител на герминативна промяна при пациенти със синдром на Lynch и беше наречен микросателит. Системата MMR има ключова роля при идентифициране и репарация на грешно съдени нуклеотиди при генетична рекомбинация или в резултат на повреда от външни физически или химически агенти. Така MMR гарантира стабилност и цялост на генома и избягва инсерции и делеции на абнормна ДНК в микросателитите. Обикновено зависи от 4 ключови гена:

*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* и *MSH6*. Техните протеини най-често се детектират клинично с имунохистохимични методи. Специално *MSH2/MSH6*-хетеродимери отговарят за свързване към началните погрешно съвоени ДНК-бази чрез конформационни промени, а *MLH1/PMS2*-хетеродимерите са отговорни за изрязване и синтез на коригираното място в ДНК-веригите (Фиг. 2).

Ако един или повече протеини не са експресирани или не функционират, статусът е дефицитен (dMMR), а обратно статусът се счита за активен (pMMR). Нарушена функция на *MLH1* или *MSH2* води до инактивиране на *MLH1/PMS2* или *MSH2/MSH6* и разграждане на *PMS2* или *MSH6* (Фиг. 2 В).<sup>25</sup> Инактивиране на MMR-гени и загуба на функция на MMR-протеини може да са резултат от герминативни мутации или спонтанни хипермутационни промени, които да индуцират микросателитна нестабилност (MSI). Повече от 100000 области на къси, тандемно повторени ДНК-секвенции са диагностичните места на MSI.



Фигура 2. Процес на ДНК-репарация на MMR (адаптация по Zhao P, et al., 2019)

По препоръка на National Cancer Institute (NCI) два мононуклеотидни повтора (BAT25 и BAT26) и три динуклеотидни повтора (D5S346, D2S123 и D17S250) са стандартни места в панелите за тестване на MSI с PCR. Ако два или повече повтора са променени, туморът се дефинира като MSI-H; ако е намерена само една мутирала секвенция, туморът се счита за MSI-L, а иначе се счита за микросателитно стабилен (MSS). Имунохистохимично тестване на MMR и PCR-тестване на MSI показват голямо съвпадение (почти 90-95%) между dMMR и MSI при много тумори и затова тези два термина се използват равнозначно.<sup>26</sup> Всъщност основна причина за MSI е епигенетична или генетична вариация на MMR.<sup>27, 28</sup>

**Предиктивна стойност на dMMR/MSI-H.** Нови разработки подсказват, че MMR-статусът може да служи като биомаркер и да е предиктивен за отговор към ИЧИ, независимо от туморния тип. Впечатляващи резултати на  *pembrolizumab* при пациенти с dMMR или MSI-H тумори след прогресия от предходни химиотерапии са демонстрирани в клинични проучвания KEYNOTE-016, 158 (проспективни), 012, 028 (ретроспективни) и 164.<sup>24</sup> Резюмирани резултати показват честота на общ отговор (ORR) – 39.6% (95%CI 31.7-47.9), а времетраенето на отговора е от 1.6 до 27 месеца, като в 78% продължава повече от 6 месеца.<sup>24, 29</sup> *Pembrolizumab* води до дълготрайни ползи за отговор и преживяемост при пациенти с метастатични тумори и dMMR, прогресирали след химиотерапия. Върху тези резултати през 2017 г. FDA ускори одобряването на *pembrolizumab* за втора или трета линия терапия при пациенти с неоперабилни или метастатични dMMR/MSI-H солидни тумори, независимо от туморен тип или място (tissue-agnostic cancer).

В едно голямо проучване *Le DT, et al.* докладват чрез екзомно секвениране, че в

тумори с dMMR са открити средно 1782 мутации на тумор и 578 потенциални неоантигена ( $p = 0.007$ ). По-голям брой соматични мутации и неоантигени корелират с по-добри отговори и по-дълга преживяемост без прогресия (ПБП). Освен това, dMMR-тумори демонстрират плътна инфилтрация с CD8+T-лимфоцити (TILs), което индуцира по-добър и траен резултат.<sup>30</sup>

Предвид всички тези резултати рутинното клинично тестване на MMR-статус трябва да се обсъжда, независимо от произход на тумор, и може да допринесе неочаквани ползи за пациенти с dMMR/MSI-H.

**Туморен мутационен товар (TMT).** Това е друг обещаващ предиктор за анти-PD-1/PDL1 имунотерапия, значително изследван при различни тумори. Нивото на TMT се оценява чрез мутации/мегабаза (mut/Mb) и стойност  $\geq 10$  mut/Mb се приема за критерий при различаване на кохорти с висок и нисък показател в проучване Check-Mate 227.<sup>31</sup> Това фаза III проспективно изпитване потвърди, че при недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК) в стадий IV *nivolumab* плюс *ipilimumab*, сравнени с химиотерапия (ХТ), корелират с достоверно по-дълга ПБП (7.2 срещу 5.5 месеца) и по-висок ORR (45.3% срещу 26.9%) само при пациенти с висок TMT.<sup>32</sup>

*Samstein RM, et al.* докладват, че по-висок TMT е достоверно асоцииран с по-добра обща преживяемост (ОП) при 1662 пациенти, третирани или с анти-CTLA-4 или анти-PD-1 агенти при различни туморни типове. Тези изследвания дават силно доказателство за предиктивната сила на TMT при насочване към терапия с ИЧИ.<sup>33</sup>

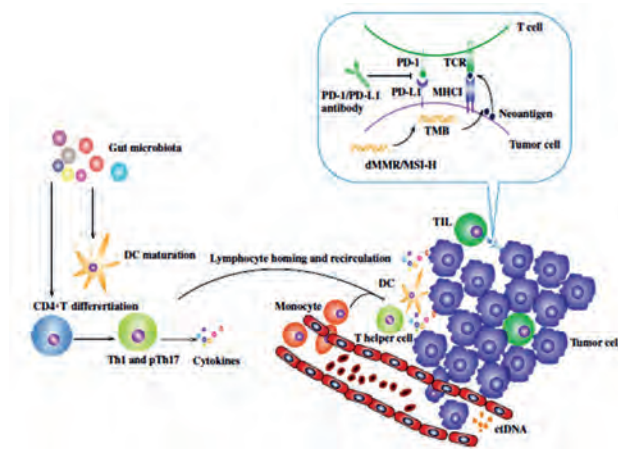
Обикновено TMT се детектира в тъкан, а периферната кръв е заместител при липса на такава. *Zachary R, et al.* анализират 100000 човешки туморни генома и откриват, че почти 83% от туморните проби с MSI-H показват висок TMT-статус (TMB >

20 mut/Mb), докато само 16% проби с висок TMT са MSI-H и почти 84% са класифицирани като MSS. Терапия с ИЧИ не се препоръчва за пациенти с MSI-L/MSS, но случаи с висок TMT могат да имат полза от нея.<sup>34</sup>

Обширни анализи на dMMR/MSI-H, PD-L1, TMB и мултивариационен предиктивен модел, съставен от 9 екзомни параметъра (статус на ДНК-репаративен сигнален път, статус на WNT-сигнален път, брой TCR-клонове, брой неоантигени, статус на HLA\*A\*1 и HLA\*A\*24 и др.), резултират в по-голяма предиктивна сила и позволяват оптимално използване на терапии с ИЧИ.<sup>35-38</sup>

От друга страна, циркулиращи биомаркери и чревна микробиота имат съществена роля в динамичния мониторинг на имунния статус поради минимална инвазивност.<sup>23</sup>

Механизмите на основните биомаркери, предиктивни за ефективност на PD-1/PD-L1-инхибитори, могат да се обобщят по следния начин: (1) dMMR и MSI-H корелират силно с висок TMT; (2) TMT увеличава имуногенността; (3) PD-1/PD-L1-статусът отразява адаптивната имунна резистентност, което е терапевтичен таргет на PD-1/PD-L1 инхибиторите; (4) тумор-ин-



**Фигура 3.** Механизми на основни биомаркери, предиктивни за PD-1/PD-L1-инхибитори (адаптация по Yi M, et al., 2018)

филтриращите лимфоцити (TIL) представяват потенциално имунно наблюдение, което може да бъде реактивирано от агенти; (5) специфична чревна микробиота подпомага диференциацията на Т-клетки, както и тяхното насочване и рециркулация; (6) варирането на циркулираща туморна ДНК (цтДНК) и PD-L1+ циркулиращи туморни клетки (ЦТК) показват ефекта на агента в ранен етап.

При метастатична болест dMMR/MSI-H е одобрен от FDA като индикация за ИЧИ, независимо от туморни типове, заради повишен имунен отговор от увеличени соматични мутации и неоантигени.

### Диагностични молекулярни биомаркери

**ProgenSA PCA3-тест.** PCA3 е дълга некодираща РНК, свързана експресирана като втора линия биомаркер в тъкани от ПК, сравнен с контролни проби. Нивото на PCA3-експресия корелира с биопсичен резултат и прогресия, туморен грейд и оценка по *Gleason*.<sup>39</sup> През 2012 г. FDA одобри нивото на PCA3-експресия (ProgenSA PCA3) като диагностичен тест за детекция на ПК в случаи с предшестваща негативна биопсия.<sup>40, 41</sup> Тестът включва полуавтоматизирано изолиране, амплификация, хибридизация и квантификация на PCA3 и PSA и РНК-и.<sup>42</sup> *Olleik G, et al.* изследват в систематичен обзор новосъздадени тестове и интервенции с доказано високо ниво на клинична полза, приложими при ПК, и идентифицират 6 проучвания за клиничната полза на ProgenSA-теста за намаляване на повторни биопсии.<sup>43</sup>

От предиктивна гледна точка PCA3-скрининг може да има потенциал като втора линия тест при мъже с високи нива на PSA. Съществува комерсиален тест, комбиниращ серумен PSA с PCA3 и TMPRSS2-ERG от урина, който при диагноза на ПК

демонстрира 90% специфичност и 80% чувствителност.<sup>39, 40</sup> Метаанализ от *Song Ch, et al.* за предиктивен потенциал на TMPRSS2-ERG-фузионния ген показва, че нивата на експресията му корелират с туморен стадий на ПК, оценка по *Gleason* и метастази. Няма връзка обаче с биохимичен рецидив, смъртност и туморен обем. Данните показват също, че фузия тип делеция корелира със степен на малигненост на ПК<sup>44</sup>.

**ConfirmMDx.** Това е комерсиален тест за анализ на промоторно ДНК-метиране на три ключови тумор-супресора (GSTP1, RASSF1 и APC) чрез количествен метилационно-специфичен PCR. От тях GSTP1 участва в детоксифицирането, RASSF1 регулира клетъчния цикъл, а APC участва в апоптоза, клетъчна миграция и адхезия.<sup>45</sup> Аберантното ДНК-метиране на туморни гени има важна роля като регулатор на различни сигнални пътища. Хиперметираните гени са потенциални биомаркери за разграничаване на агресивен ПК от тумор без очевидни клинични симптоми.

Тестват се тъкани от начална негативна биопсия. Четири големи клинични проучвания валидират предиктивните качества и показват негативна предиктивна стойност от 88 и 90%.<sup>46-48</sup>

### Прогностични тъканни биомаркери

**OncotypeDX (Genomic Prostate Score – GPS).** Това е геномен тест, базиран на сигнатура от 12 гена, свързани с туморна прогресия, и 5 гена за нормализиране.<sup>49</sup> Дава достоверна предикция за биохимичен рецидив и неблагоприятна хистология от биопсични проби и се счита, че помага при вземане на терапевтични решения за незабавно лечение или активно наблюдение. Теста е проспективно валидиран като независим предиктор на туморна агресия,

базирана на неблагоприятна хистология и смърт, свързана с ПК и метастази.<sup>50, 51</sup> Две проучвания доказват клинична полза за оценка и намаляване на интервенционална терапия.<sup>52, 53</sup>

**Prolaris.** Той е прогностичен геномен тест, създаден от Miryad Genetics. Измерва експресия на сигнатура от 46 гена, отговорни за клетъчния цикъл, за предикция на смъртност и прогресия. Тестът е тъкан-базиран и може да се използва след позитивна биопсия и след радикална простатектомия (РП).<sup>54</sup> Пет големи проучвания валидират и доказват ползата на Prolaris в клиничната практика за рекласифициране на пациенти и промяна на решения за терапия.<sup>43, 55-59</sup>

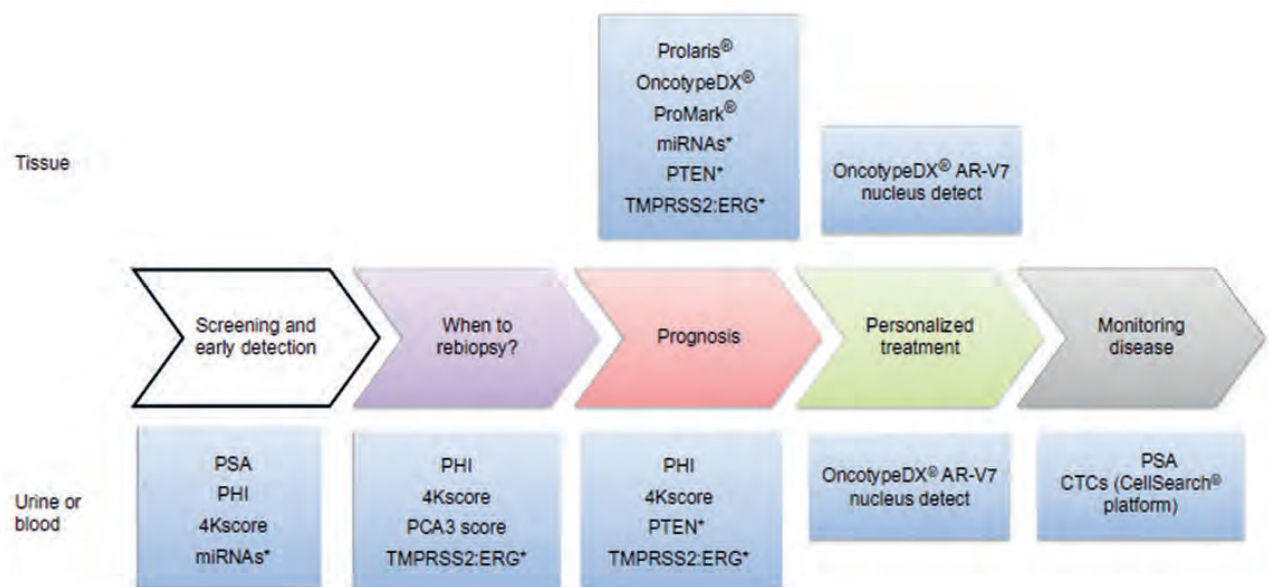
**Decipher (genomic classifier – GC).** Представлява геномен тест, измерващ експресия на 22 гена и предиктивен за прогресия/ранни метастази след РП. Успешно е валидиран като независим прогностичен биомаркер за агресивен ПК.<sup>43</sup> Позволява и стратифициране на риск за пациенти след РП и насочва за адювантна терапия.<sup>60, 61</sup> Множество ретроспективни проучвания валидират GC сигнатурата, потвърждавайки прогнозата за метастази и карцином-специфична смъртност (КСС); помага за насочване към ранна интензивна терапия на пациенти с висок риск след РП, за снижение на честотата на метастази и за подобряване на преживяемостта.<sup>62-64</sup> В голямо проспективно проучване на пациенти с РП се демонстрира позитивна корелация на GC с оценка по Gleason, pT-категория и възраст на пациентите.<sup>65</sup> В големи серии от случаи с висок риск и с неблагоприятна хистология на РП тестът е предиктивен за КСС, независимо от CAPRA-скор, което подчертава способността му да разпознава агресивността на тумора.<sup>66</sup> Седем проучвания дават доказателства за клинична полза на Decipher след РП.<sup>43, 65, 72</sup>

## Биомаркери в циркулираща свободна ДНК (цсДНК) и циркулиращи туморни клетки (ЦТК)

**AR-амплификации и AR-7-вариант.** Андроген-рецепторни (AR)-амплификации и избрани AR-мутации корелират с резистентност към *abiraterone* и/или *enzalutamide* и неблагоприятни клинични резултати. Създадени са тестове от тъкани и кръв за изследване на амплификация на AR и негови варианти (ARV-7).<sup>39</sup> Най-добри начини за изследване са кръвни тестове на цсДНК чрез дигитален PCR и таргетно панелно секвениране. Наличието на технологии с висока чувствителност и специфичност, като NGS и групен дигитален PCR, допринесе за развитието на цсДНК-анализите и позволи детекцията на геномни промени при ниски фракции на цсДНК.<sup>73</sup>

Метаанализ демонстрира значима прогностична роля на AR-V7-статуса за ефективността на втора генерация инхибитори на андроген-рецепторното сигнализиране (АРС) при КРПК. Делът на позитивен AR-V7 е достоверно по-висок при КРПК отколкото при новодиагностицирания ПК. По правило AR-V7-позитивни пациенти с КРПК имат по-голяма полза от химиотерапия, отколкото от АРС-инхибитори. Счита се, че AR-V7 е предиктивен биомаркер за избор на терапия при пациенти с КРПК, лекувани с *abiraterone* и *enzalutamide*. Алтернативна химиотерапия е логично да се предложи на AR-V7-позитивни пациенти с КРПК, ако са подходящи. За по-добро разбиране значението на взаимодействията между AR-V7-статус и ОП са необходими проучвания с повишена статистическа сила.<sup>74</sup>

Засага се счита, че детекция на AR-V7 в цсДНК и ЦТК се асоциира с неблагоприятен изход за пациенти с КРПК, третирани с *abiraterone* и *enzalutamide*, но не и с таксан-



**Фигура 4.** Преглед на биомаркерите според клиничната полза на тестовите<sup>76</sup>

Забележка: \* биомаркер в процес на оценяване

Съкращения: AR-V7, androgen receptor splice variant-7; CTCs, circulating tumor cells; PCA, prostate cancer; PCA3, prostate cancer gene 3; PHI, Prostate Health Index; PSA, prostate-specific antigen (адаптация по Filella F, et al., 2018)

базирана ХТ. Нови доказателства подкрепят AR-V7-статус като прогностичен биомаркер и като потенциален предиктивен биомаркер за пациенти с КРПК.<sup>75</sup>

## Заклучение

Геномните биомаркери в комбинация с клинични и патологични параметри са полезни за намаляване броя на излишните биопсии, стратифициране на нисък от висок риск тумори и насочване за персонализирана терапия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Cucchiara V, Cooperberg MR, Dall'Era M, et al. Genomic markers in prostate cancer decision making. *Eur Urol* 2018; 73 (4): 572-582
- Cheng H, Powers J, Schaffer K, Sartor O. Practical methods for integrating genetic testing into clinical practice for advanced prostate cancer. 2018 ASCO Educational Book, pp. 372-381
- Cancer Genome Atlas Research Network. The molecular taxonomy of primary prostate cancer. *Cell* 2015; 163: 1011-1025
- Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161: 1215-1228
- Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 443-453
- Ewing CM, Ray A, Ethan MS, et al. Germline mutations in *HOXB13* and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012; 366: 141-149
- Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. Microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 15): 5020
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1697-1708
- Cheng HH, Pritchard CC, Boyd T, et al. Biallelic inactivation of *BRCA2* in platinum-sensitive metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69: 992-995
- Pomerantz MM, Spisák S, Jia L, et al. The association between germline *BRCA2* variants and sensitivity to platinum-based chemotherapy among men with metastatic prostate cancer. *Cancer* 2017; 123: 3532-3539

11. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 1748-1757
12. Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 186-193
13. Mitra A, Fisher C, Foster CS, et al. IMPACT and EMBRACE Collaborators. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008; 98: 502-507
14. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol* 2018; 36: 414-424
15. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (v1.2018). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf). Accessed March 13, 2018
16. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73: 178-211
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate (v4. 2018)
18. Carlo M, Giri V, Paller C, et al. Inherited cancer genetics and therapeutic clinical trials in prostate cancer: A white paper from the Germline Genetics Working Group of the Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. *JCO Precis Oncol* 2018
19. Bradbury AR, Patrick-Miller LJ, Egleston BL, et al. Patient feedback and early outcome data with a novel tiered-binned model for multiplex breast cancer susceptibility testing. *Genet Med* 2016; 18: 25-33
20. Giri VN, Hegarty S, Hyatt C, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy and cascade testing. *Prostate* 2019; 79 (4): 333-339
21. Pilie PG, Tang C, Mills GB, Yap TA. State of the art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nature reviews. Clin Oncol* 2019; 16: 81-104
22. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (2): 123-35
23. Yi M, Jiao D, Xu H, et al. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors. *Mol Cancer* 2018; 17 (1): 129
24. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med* 2017; 377 (15): 1409-1412
25. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 54
26. Cicek MS, Lindor NM, Gallinger S, et al. Quality assessment and correlation of microsatellite instability and immunohistochemical markers among population and clinic-based colorectal tumors results from the Colon Cancer Family Registry. *J Mol Diagn* 2011; 13 (3): 271-281
27. Geiersbach KB, Samowitz WS. Microsatellite instability and colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1269-1277
28. Zeinalian M, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Salehi R, Emami MH. Clinical aspects of microsatellite instability testing in colorectal cancer. *Adv Biomed Res* 2018; 7: 28
29. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (13): 3753-3758
30. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372 (26): 2509-2520
31. Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, et al. Tumor mutation burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. In: Presented at the American Association for Cancer Research 2018 Annual Meeting; 2018. Abstr CT078
32. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018; 378 (22): 2093-2104
33. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 2019; 51 (2): 202-206
34. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9 (1): 34



35. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376 (25): 2415-2426
36. Rizvi H, Sanchez-Vega F, La K, et al. Molecular determinants of response to anti-programmed cell death (PD)-1 and anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) blockade in patients with non-small-cell lung cancer profiled with targeted next-generation sequencing. *J Clin Oncol* 2018; 36 (7): 633-641
37. Richard C, Fumet JD, Chevrier S, et al. Exome analysis reveals genomic markers associated with better efficacy of nivolumab in lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2019; 25 (3): 957-966
38. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377 (25): 2500-2501
39. Rubio-Briones J, Casanova J, Martínez F, et al. PCA3 as a second-line biomarker in a prospective controlled randomized opportunistic prostate cancer screening programme. *Acta Urol Esp* 2017; 41 (5): 300-308
40. Alford AV, Brito JM, Yadav KK, et al. The use of biomarkers in prostate cancer screening and treatment. *Rev Urol* 2017; 19 (4): 221-234
41. Sanguedolce F, Cormio A, Brunelli M, et al. Urine TMPRSS2: ERG fusion transcript as a biomarker for prostate cancer: literature review. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14 (2): 117-121
42. Filella X, Foj L, Milà M, et al. PCA3 in the detection and management of early prostate cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 1337-1347
43. Olleik GW, Kassouf W, Aprikian A, et al. Evaluation of new tests and interventions for prostate cancer management: A systematic review. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (11): 1340-1351
44. Song C, Chen H. Predictive significance of TMPRSS2-ERG fusion in prostate cancer: A meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 177
45. Trock BJ, Brozman MJ, Mangold LA, et al. Evaluation of GSTP1 and APC methylation as indicators for repeat biopsy in a high-risk cohort of men with negative initial prostate biopsies. *BJU Int* 2012; 110: 56-62
46. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol* 2013; 189: 1110-1116
47. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014; 192: 1081-1087
48. Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, et al. Reduced rate of repeated prostate biopsies observed in ConfirmMDx clinical utility field study. *Am Health Drug Benefits* 2014; 7: 129-134
49. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 2014; 66: 550-560
50. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, et al. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genom* 2013; 14: 690
51. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68: 123-131
52. Albala D, Kemeter MJ, Febbo PG, et al. Health economic impact and prospective clinical utility of Oncotype DX genomic prostate score. *Rev Urol* 2016; 18: 123-132
53. Dall'Era MA, Maddala T, Polychronopoulos L, et al. Utility of the Oncotype DX prostate cancer assay in clinical practice for treatment selection in men newly diagnosed with prostate cancer: a retrospective chart review analysis. *Urol Pract* 2015; 2: 343-348
54. Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 245-255
55. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: Results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1025-1031
56. Shore N, Concepcion R, Saltzstein D, et al. Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 547-553
57. Shore ND, Kella N, Moran B, et al. Impact of the cell cycle progression test on physician and patient treatment selection for localized prostate cancer. *J Urol* 2016; 195: 612-618

- 
58. Cuzick J, Stone S, Fisher G, et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 382-389
  59. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31: 1428-1434
  60. Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS ONE* 2013; 8: e66855
  61. Freedland SJ, Choerung V, Howard L, et al. Utilization of a genomic classifier for prediction of metastasis following salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 70: 588-596
  62. NaR, Wu Y, Ding Q, et al. Clinically available RNA profiling tests of prostate tumors: utility and comparison. *Asian J Androl* 2016; 18: 575-579
  63. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, et al. Decipher genomic classifier measured on prostate biopsy predicts metastasis risk. *Urology* 2016; 90: 148-152
  64. Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, et al. Ability of a genomic classifier to predict metastasis and prostate cancer-specific mortality after radiation or surgery based on needle biopsy specimens. *Eur Urol* 2017; 72: 845-852
  65. Den RB, Santiago-Jimenez M, Alter J, et al. Decipher correlation patterns post prostatectomy: Initial experience from 2 342 prospective patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19: 374-379
  66. Karnes RJ, Choerung V, Ross AE, et al. Validation of a genomic risk classifier to predict prostate cancer-specific mortality in men with adverse pathologic features. *Eur Urol* 2017; 2838 (17): 30264-30266
  67. Badani K, Thompson DJ, Buerki C, et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postoperative treatment recommendations for prostate cancer patients: A report from the DECIDE study group. *Oncotarget* 2013; 4: 600-609
  68. Badani KK, Thompson DJ, Brown G, et al. Effect of a genomic classifier test on clinical practice decisions for patients with high-risk prostate cancer after surgery. *BJU Int* 2015; 115: 419-429
  69. Michalopoulos SN, Kella N, Payne R, et al. Influence of a genomic classifier on post-operative treatment decisions in high-risk prostate cancer patients: results from the PRO-ACT study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1547-1556
  70. Nguyen PL, Shin H, Yousefi K, et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postprostatectomy treatment recommendations by radiation oncologists and urologists. *Urology* 2015; 86: 35-40
  71. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur Urol* 2015; 67: 326-333
  72. Ross, A.E, Johnson, M.H, Yousefi, K, et al. Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. *Eur Urol* 2016; 69: 157-165
  73. González-Billalabeitia E, Conteduca V, Wetterskog D. Circulating tumor DNA in advanced prostate cancer: transitioning from discovery to a clinically implemented test. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2018; <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0098-x>
  74. Li H, Wang Z, Tang K, et al. Prognostic value of androgen receptor splice variant 7 in the treatment of castration-resistant prostate cancer with next generation androgen receptor signal inhibition: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2018; 4 (4): 529-539
  75. Bastos D, Antonarakis E. CTC-derived AR-V7 detection as a prognostic and predictive biomarker in advanced prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18 (2): 155-163
  76. Filella F, Fernández-Galan E, Bonifacio RF, et al. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. *Pharmacogenom Personal Medicine* 2018; 11: 83-94

////////////////////////////////////

**ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН  
ХОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЕН ПРОСТАТЕН  
КАРЦИНОМ – КЛИНИЧНИ И ИКОНОМИЧЕСКИ  
МОТИВИ**

////////////////////////////////////

**д-р Радослав Мангалджиев**

СБАЛОЗ София град



# ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕШЕНИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ХОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – КЛИНИЧНИ И ИКОНОМИЧЕСКИ МОТИВИ

г-р Радослав Мангалджиев

СБАЛОЗ София град

## ОБЗОР

Простататният карцином (ПК) представлява една от всяка пета диагноза на карцином, което го прави най-често срещан при мъже, а метастатичният ПК е втората най-честа причина за карцином-свързана смърт. Статията е обзор на съвременни клинични данни, свързани със системни и локални терапевтични стратегии при метастатичен хормоночувствителен ПК. Обсъжда се ефективността на конвенционалната андроген-потискаща терапия (АПТ) и нейните комбинации с цитостатици и/или с антиандрогени. Допълнително се визуира изборът на интервенции при олигометастатична болест. Прави се опит за предоставяне на препоръки за терапевтични последователности.

### Увод

Възможностите за лечение на метастатичен хормоночувствителен простатен карцином (мХЧПК) се развиват през последните 5 години. Въпреки че андроген-потискащата терапия (АПТ) все още е гръбнак в лечението, добавянето на *docetaxel* или *abiraterone acetate* подобри лечебните резултати и стана стандарт за поведение. Въпреки че хирургия и/или лъчелечение (ЛЛ) са стандарт при локализиран средно- и високорисков ПК, те не се използват рутинно при пациенти с *de novo* мХЧПК. Последни клинични данни опитват да разчупят тази парадигма и в настоящия обзор се прави преглед на наличните данни за добавяне на хирургия и ЛЛ към системна-

та терапия. Поради липса на стандарт за поведение при олигометастатичен ПК (подгрупа на мХЧПК с ограничени метастази) в сравнение с някои други карциномни локализации, настоящият обзор представя изследвания и за т.нар. терапия, насочена към метастази (ТНМ) при олигометастатична болест.

### Комбинация на андроген-потискаща терапия с *docetaxel*

Досега три клинични проучвания изследват ефикасността на АПТ плюс *docetaxel* – CHAARTED, STAMPEDE рамо С и GETUG-AFU 15. CHAARTED е фаза III

клинично изпитване, в което са включени 790 мъже с мХЧПК, за да получават АПТ плюс *docetaxel* или самостоятелна АПТ.<sup>3</sup> Прилага се *docetaxel* без *prednisone* на всеки 3 седмици в общо 6 цикъла. Основният резултат – средна обща преживяемост (ОП) е с 13.6 месеца по-дълга за пациенти, лекувани с АПТ плюс *docetaxel*, отколкото при болни, получаващи самостоятелна АПТ (57.6 срещу 44.0 месеца; HR 0.61; 95%CI 0.47-0.80). Комбинацията от АДТ плюс *docetaxel* подобрява също и показателя средно време до прогресия (ВДП) в сравнение със самостоятелна АПТ (20.2 срещу 11.7 месеца; HR 0.61; 95%CI 0.51-0.72). Рамото с *docetaxel* демонстрира значителен профил на токсичност, който се различава от този на АПТ и 29.3% от пациентите съобщават за нежелани лекарствени събития (НЛС) от степен 3/4. Най-често съобщавани неутропения (12.1%) и умора (4.1%). За да се определи дали АПТ и *docetaxel* трябва да се използват при всички пациенти с мХЧПК или само при такива с по-висок риск, CHAARTED извършва подгрупов анализ на ОП според тежест на разпространение на болестта; пациенти с наличие на висцерални метастази или с най-малко четири костни лезии (една или повече извън аксиларен скелет) демонстрират полза от комбинирания подход – средна ОП от 51 срещу 34 месеца (HR 0.63; 95%CI 0.50-0.79), докато пациенти с нискообемна метастатична болест имат сходни резултати със самостоятелна АПТ – средна ОП от 64 месеца срещу недостигната (HR 1.04; 95%CI 0.70-1.55).

Проучване GETUG-AFU 15, проведен преди CHAARTED, е фаза III клинично изпитване, включващо 385 мъже с мХЧПК, които получават самостоятелна АПТ или АПТ плюс *docetaxel*.<sup>4</sup> Средната ОП не е достоверно подобрена в рамото с комбинирана терапия в сравнение със самостоятелна АПТ – 58.9 срещу 54.2 месеца (HR 1.01; 95%CI 0.75-1.36). След публикуването на CHAARTED последващ ре-

троспективен анализ на GETUG-AFU 15 съобщава за средна ОП според обема на болестта<sup>5</sup>; наблюдава се незначима тенденция за удължаване на ОП при голямообемна болест – 39.8 срещу 35.1 месеца (HR 0.78; 95%CI 0.56-1.09) и не се регистрира разлика в ОП при нискообемна болест (недостигната срещу 83.4 месеца; HR 1.02; 95%CI 0.67-1.55).

Проучване STAMPEDE рамо С прави опит да даде отговор на несъответствия в резултати от CHAARTED и GETUG-AFU 15 и да осъществи по-нататъшно проучване дали АПТ плюс *docetaxel* подобрява преживяемостта при пациенти с мХЧПК. Включени са 2962 мъже с локално авансирал или мХЧПК, получаващи самостоятелна АПТ (рамо А), АПТ плюс *zoledronic acid* (рамо В), АПТ плюс *docetaxel* (рамо С) или тройна комбинация от АПТ, *docetaxel* и *zoledronic acid* (рамо Е).<sup>6</sup> Подобно на CHAARTED и тук АПТ плюс *docetaxel* достоверно подобряват средната ОП в сравнение със самостоятелна АПТ в рамо С – 81 срещу 71.3 месеца (HR 0.78; 95%CI 0.66-0.93). Режимът от АПТ плюс *docetaxel* подобряват също и средната преживяемост без прогресия (ПБП) в сравнение със самостоятелна АПТ – 37 срещу 20 месеца (HR 0.61; 95%CI 0.53-0.70). Както е наблюдавано и при другите проучвания, повече пациенти с АПТ плюс *docetaxel* съобщават за НЛС от степен  $\frac{3}{4}$  спрямо тези, получаващи самостоятелна АПТ – 39% срещу 17%). За съжаление, STAMPEDE не докладва резултати за обем на болестта.

Метаанализ, включващ CHAARTED, STAMPEDE рамо С/Е и GETUG-AFU 15, доказва, че АПТ плюс *docetaxel* достоверно подобрява средна ОП (HR 0.77; 95%CI 0.68-0.87) и средна ПБП (HR 0.64; 95%CI 0.58-0.70) в сравнение със самостоятелна АПТ.<sup>7</sup> Тези проучвания и цитираният метаанализ регламентират АПТ плюс *docetaxel* като стандарт за лечение на пациенти с мХЧПК и голямообемна болест.

### Комбинация на андроген- помискаща терапия с *abiraterone acetate* плюс *prednison/prednisolone*

До момента са докладвани данни от две клинични проучвания, изследващи *abiraterone acetate* плюс *prednison/prednisolone* при мХЧПК – LATITUDE и STAMPEDE рамо G. Едно проучване – PEACE-1 – все още продължава.

LATITUDE е фаза III клинично проучване, включващо 1199 мъже с мХЧПК, за да получат или АПТ плюс *abiraterone acetate* (1000 mg дневно) и *prednison/prednisolone* (5 mg дневно), или самостоятелна АПТ.<sup>8</sup> Включващ критерий е наличие на най-малко два високорискови прогностични фактора: оценка по Gleason  $\geq 8$ , наличие на поне три костни лезии или мерими висцерални метастази. Изпитването формулира две първични крайни цели – средна ОП и рентгенографска преживяемост без прогресия (рПБП). Резултатите показват, че АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone* достоверно подобрява средната ОП – недостигната срещу 34.7 месеца (HR 0.62; 95%CI 0.51-0.76) и средната рПБП – 33.0 срещу 14.8 месеца (HR 0.47; 95%CI 0.39-0.55). По отношение на токсичността НЛС от степен 3/4 са по-чести в групата с АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone* (63% срещу 48%). Най-често съобщавани в рамото на *abiraterone acetate* са артериална хипертония, свързана с минералокортикоиди (20%), хипокалиемия (11%) и повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALAT) (5%).

През 2017 г. STAMPEDE рамо G показва подобна полза при ранно включване на *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone*. STAMPEDE рамо G е фаза III клинично проучване, включващо множество кохорти от пациенти с авансирал ПК, включително и с мХЧПК, с лимфогенна дисеминация или с

високорискова локално напреднала болест.<sup>9</sup> От общо 1917 мъже 941 са с новодиагностициран мХЧПК. В общата кохорта АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone* демонстрират голямо предимство за ОП в сравнение със самостоятелна АПТ – 83% срещу 76% (HR 0.63; 95%CI 0.52-0.76) и по-добра 3-годишна преживяемост без събития (ПБС) – 75% срещу 45% (HR 0.29; 95%CI 0.25-0.34). Както и при LATITUDE, честотата на НЛС от степен 3/4 е по-висока в групата с АПТ плюс *abiraterone acetate*, отколкото в секцията със самостоятелна АПТ – 47% срещу 33%. Въз основа на резултатите от LATITUDE и STAMPEDE комбинацията от АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone* се приема за стандарт на лечение при мХЧПК, независимо от обема на болестта.

В ход е трето фаза III клинично изпитване (PEACE-1), оценяващо АПТ плюс *abiraterone acetate*, в което са рандомизирани 916 пациенти с мХЧПК в едно от четири рамена: (1) АПТ със или без *docetaxel*, (2) АПТ със или без *docetaxel* и *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone*, (3) АПТ със или без *docetaxel* и ЛЛ; (4) АПТ със или без *docetaxel* и *abiraterone* плюс *prednison* и ЛЛ. Проучване PEACE-1 ще помогне да се разбере по-добре дали *docetaxel* и *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone* могат да имат синергичен ефект при мХЧПК.

Налице са само ограничени данни от клинични проучвания, сравняващи комбинация от АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone* срещу АПТ плюс *docetaxel*. Преки сравнителни изпитвания (head-to-head) не са проведени. В подгрупов анализ на STAMPEDE и в два метаанализа<sup>10, 11</sup> преживяемостта е сходна и при двете комбинации. Тъй като клиничните проучвания, изследващи АПТ плюс *docetaxel* срещу АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolone*, имат сходни резултати, клиницистите са изправени пред дилема какво ле-

Таблица 1. Съображения за клиничен избор между комбинация с *abiraterone acetate* или с *docetaxel*

Съображение	В полза на <i>abiraterone acetate</i>	В полза на <i>docetaxel</i>
Ефикасност при високообемна болест	x	x
Ефикасност при нискообемна болест	x	
Токсичност	x	
Продължителност на лечение		x
Цена		x

чение да предложат на пациенти с мХЧПК. Освен това, липсват валидирани биомаркери, които да подпомогнат избора. Тъй като ефективността на тези схеми е подобна, изборът на режим трябва да включва дискусия с пациента за потенциална токсичност, свързана с *abiraterone acetate* плюс *prednison/prednisolon* (хипокалиемия, артериална хипертония, оток, хепатотоксичност) и с *docetaxel* (миелосупресия, фебрилни инфекции, промени в нокти, невропатия), както и за продължителността (33 месеца срещу 18 седмици) и за разходите за лечение. От друга страна, анализът на отделните проучвания показва, че обемът на болестта може да помогне за подбора за лечение.<sup>12</sup> В CHAARTED и GETUG-AFU 15 пациенти с нискообемна болест нямат полза от *docetaxel*. От друга страна, нито едно

от проучванията с *abiraterone acetate* плюс *prednison/prednisolon* не е категоризирало мъжете според обема на болестта и по този начин показват полза при всички пациенти.<sup>13</sup> Засега препоръките са *docetaxel* да се обсъжда като възможност при пациенти с голямообемна болест, а *abiraterone acetate* плюс *prednison/prednisolon* може да се препоръча на всички, независимо от обема на болестта. На Табл. 1 са показани съображения за лекуващия лекар при избор между АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednison/prednisolon* и АПТ плюс *docetaxel*.

Много фаза III клинични проучвания изследват нови комбинации от АПТ и инхибитори на андроген-рецепторния сигнален път (АРПи), включително *enzalutamide*, *apalutamide*, *darolutamid* и *orteronel* без кор-

Таблица 2. Текущи рандомизирани проспективни проучвания за комбинация на АПТ с АРПи

Trial Name	Arms	No. of Patients	Primary Endpoint	ClinicalTrials.gov Identifier	Anticipated Read Out
PEACE-1	ADT ± doce, ± RT, ± abi	916	rPFS, OS	NCT01957436	2020
SWOG-1216	ADT + TAK-700 vs. bicalutamide	1,304	OS	NCT01809691	2020
ARASENS	ADT + doce + ODM-201 vs. placebo	1,300	OS	NCT02799602	2022
ENZA-MET	ADT ± doce + enza vs. NSAA	1,100	OS	NCT02446405	2020
ARCHES	ADT ± doce + enza vs. placebo	1,100	rPFS	NCT02677896	2023
STAMPEDE ARM J	ADT ± doce, ± RT, ± abi + enza	1,800	OS	NCT00268476	2020
TITAN	ADT ± doce + apa vs. placebo	1,000	rPFS, OS	NCT02489318	2021

Abbreviations: ADT, androgen-deprivation therapy; doce, docetaxel; RT, radiotherapy; abi, abiraterone acetate; rPFS, radiographic progression-free survival; OS, overall survival; enza, enzalutamide; NSAA, nonsteroidal androgen antagonist; apa, apalutamide.



тикостероиди, при мХЧПК (Табл. 2).

### **Роля на локална терапия при метастатичен хормоночувствителен простатен карцином**

Понастоящем не се препоръчват ЛЛ на простата или радикална простатектомия (РП) за лечение *de novo* мПК. При някои напреднали злокачествени локализации, като метастатичен бъбречноклетъчен карцином например, пациентите имат полза за преживяемостта от циторедуктивна хирургия, която там се счита за терапевтичен стандарт.<sup>14</sup> Това е довело до повишен интерес към ролята на локална терапия при мХЧПК. Въпреки че докладваните изследвания имат важни ограничения, ранни резултати от този подход са интригуващи и изискват по-нататъшно проучване.

Първоначално две проучвания за генериране на хипотези, ретроспективни проучвания за наблюдение, епидемиология и крайни резултати (SEER) установяват, че локална в комбинация със системна терапия подобряват преживяемостта при мПК. В първия SEER-анализ са идентифицирани 8185 пациенти с ПК в стадий IV през периода между 2004 г. и 2010 г.<sup>15</sup> От общата популация 245 пациенти (3.0%) са третирани с РП, а 129 (1.6%) са лекувани с брахитерапия. Петгодишната ОП и карцином-специфична преживяемост (КСП) са достоверно по-високи при пациенти, получаващи РП (съотв. 67.4% и 75.8%) и брахитерапия (съотв. 52.6% и 61.3%), отколкото при тези без локално лечение (съотв. 22.5% и 48.7%;  $p < 0.001$ ).

В друго проучване на SEER<sup>16</sup> авторите потвърждават, че РП и брахитерапия подобряват КСП. Поради използване на база данни SEER и двете проучвания имат значителни ограничения.

Трето ретроспективно проучване използва национална база данни за рак, за да потвърди констатациите от предишни про-

учвания на SEER.<sup>17</sup> От 6382 мъже с новодиагностициран мХЧПК 538 пациенти (8.4%) са лекувани с АПТ плюс ЛЛ, а останалите – само с АПТ. Групата, третирана с АПТ плюс ЛЛ, значимо подобрява ОП в мултивариантен анализ (HR 0.62; 95%CI 0.55-0.71).

Ретроспективно проучване на раковия регистър в Мюнхен, Германия, също разглежда ефекта от РП върху преживяемост.<sup>18</sup> От 1538 мъже с мХЧПК 75 пациенти (5%) получават РП и подобряват 5-годишната ОП в сравнение с рамото без операция – 55% срещу 21% ( $p < 0.01$ ).

Серия от 140 мъже с мХЧПК са разпределени на случаен принцип: 38 мъже са за ЛЛ на простата, 39 – за палиативно ЛЛ и 63 са без лечение. Болните, получили ЛЛ на простата, подобряват 3-годишната ОП в сравнение с останалите групи (69% срещу 43%;  $p = 0.004$ ), като НЛС от степен 3 не са докладвани.

Обобщено, РП и локално ЛЛ демонстрират потенциал за подобряване на преживяемостта при пациенти с мХЧПК.<sup>19</sup> Въпреки това, дизайнът на докладваните проучвания (ретроспективни или серия от контролни случаи) показва, че са необходими рандомизирани клинични изпитвания преди локалната терапия рутинно да се използва за новодиагностицирани пациенти с мХЧПК. В ход е фаза II клинично изпитване (NCT01751438), което рандомизира 180 мъже с мХЧПК за АПТ със или без локална терапия.

### **Терапия, насочена към метастази, при олигометастатична болест**

Въпреки че не съществува консенсусна дефиниция, олигометастатичният ПК често се определя като наличие на поне три до пет метастази.<sup>20</sup> Досега не е ясно дали пациентите с олигометастатичен ПК трябва да бъдат третирани по различен начин от пациентите с голямообемна болест.

Многобройни ретроспективни проучвания първоначално предполагат, че ТНМ е безопасна, осъществима и ефикасна при пациенти с олигометастатичен ПК. Мултицентрово ретроспективно проучване на 119 пациенти потвърждава, че екстракраниална радиохирургия (SBRT) е ефикасна при олигометастатичен ПК.<sup>21</sup> Две по-късни ретроспективни проучвания показват, че SBRT забавя започването на АПТ при олигометастатична болест.<sup>22</sup> Фаза II клинично изпитване STOMP се стреми да потвърди ролята на ТНМ<sup>23</sup>: 62 пациенти с биохимичен рецидив след дефинитивно лечение или с по-малко от три екстракраниални метастатични лезии са рандомизирани за наблюдение или локална терапия (SBRT или хирургия). Средната преживяемост без АПТ в групата на наблюдение е 13 месеца срещу 21 месеца в рамките с метастаз-насочена терапия (HR 0.60; 95%CI 0.40-0.90). Качеството на живот е сходно в двете рамена на изходно ниво, след 3 и след 12 месеца.

## Заклучение

Приложението на АПТ плюс *docetaxel* и АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednisolone* е съвременно стандартно лечение на пациенти с мХЧПК. Схемата от АПТ плюс *docetaxel* може да се обмисля при пациенти с мХЧПК, които имат добър перформанс статус, високообемна болест, желаят по-кратък период на общо лечение или имат ограничения в достъпа или във финансирането на терапията. Комбинацията от АПТ плюс *abiraterone acetate* с *prednisolone* може да бъде предложена на всички мъже с мХЧПК, които желаят да сведат до минимум посещенията в болница, свързани с инфузии на химиотерапия. Коморбидността може също да насочва селекцията за лечение; например, *abiraterone acetate* плюс *prednisolone* може да се избегне при пациенти с гуабет, чернодробно заболява-

не, остеопороза или трудно контролируема артериална хипертония, а *docetaxel* – при пациенти с невропатия или с висок риск от миелосупресия.

В крайна сметка, медицинската онкология се нуждае от предсказуеми биомаркери за оптимизиране на лечението с налични и новорегистрирани терапии. Очаква се, че лечението на мХЧПК ще продължи да се развива бързо и да се изследват множество нови АРПи в комбинация с АПТ. От друга страна, локалната терапия (ЛЛ или РП) при олигометастатичен ПК, както и ТНМ, комбинирана със системно лечение, са обещаващи прийоми за подобряване на преживяемостта при пациенти с мХЧПК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Weiner AB, et al. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19: 395-397
2. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts. Prostate Cancer
3. Sweeney CJ, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746
4. Gravis G, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149-158
5. Gravis G, et al. GETUG. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *Eur Urol* 2016; 70: 256-262
6. James ND, et al. STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177
7. Vale CL, et al. STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in

- men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17: 243-256
8. Fizazi K, et al. LATITUDE Investigators. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-360
  9. James ND, et al. STAMPEDE Investigators. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338-351
  10. Wallis CJD, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 73 (6): 834
  11. Feyerabend S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018; 103: 78
  12. Aggarwal R. Abiraterone or docetaxel plus androgen deprivation in hormone-sensitive prostate cancer: More questions than answers. *Eur Urol* 2017; 73 (6): 845-846
  13. James N, et al. Adding abiraterone for patients with high-risk prostate cancer starting long-term androgen deprivation therapy: outcomes in non-metastatic (M0) patients from STAMEPE (NCT00268476). *Ann Oncol* 2017; (Suppl 5): LBA34
  14. Lenis AT, et al. Trends in usage of cytoreductive partial nephrectomy and effect on overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2018; 36: 78.e21-78.e28
  15. Culp SH, et al. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014; 65: 1058-1066
  16. Antwi S, et al. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: a population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 435-441
  17. Rusthoven CG, et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2835-2842
  18. Gratzke C, et al. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. *Eur Urol* 2014; 66: 602-603
  19. Metcalfe MJ, et al. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: A review. *Urol Oncol* 2017; 35: 125-134
  20. Kim J, et al. The role of metastasis-directed therapy and local therapy of the primary tumor in the management of oligometastatic prostate cancer. *Investig Clin Urol* 2017; 58: 307-316
  21. Ost P, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: A multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2016; 69: 9-12
  22. Berkovic P, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 27-32
  23. Ost P, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 446-453



////////////////////////////////////

**БИОЛОГИЧНИ МОДЕЛИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО  
СЕКВЕНИРАНЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН  
КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Асен Дугов, дм**

Аджибадем Сити Клиник Онкологичен център – София



# БИОЛОГИЧНИ МОДЕЛИ ЗА ТЕРАПЕВТИЧНО СЕКВЕНИРАНЕ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Асен Дугов, гм

Аджубадем Сити Клиник Онкологичен център – София

## ОБЗОР

Статията е обзор на съвременните схващания за лекарствени последователности при метастатичен простатен карцином (мПК), детерминирани от биологичните модели за андроген-рецепторна зависимост на тумора и прехода му към хормонална резистентност. Представени са варианти за начален терапевтичен избор при хормоночувствителна болест. Дискутират се доказателства за клинична ефективност на различни сценарии за лекарствено превключване при кастрация-резистентен ПК. Обсъжда се бъдещето на някои биомаркери за персонализиране на терапевтичните избори.

## Увод

През последните десет години се наблюдава безпрецедентно развитие в разбирането за простатния карцином (ПК) и навлизане в клиничната практика на редица нови диагностични и терапевтични избори, които дават възможност за адекватно стадирание и лечение на пациентите. След решението за приложение на първата угължаваща живота терапия – *docetaxel* други пет лекарства бяха одобрени за употреба при метастатичен кастрация-резистентен ПК (мКРПК): *sipuleucel-T*, *cabazitaxel*, *abiraterone*, *enzalutamide* и *radium-223*. Друга отчетлива тенденция, която понастоящем промени клиничната практика, е приложението на химиотерапия и ендокринна терапия в по-ранни стадии на болестта – при

метастазирал хормоночувствителен ПК (мХЧПК). Клиничните проучвания показват, че интензифицираното лечение на мХЧПК има по-голямо влияние върху общата преживяемост (ОП), отколкото приложението им при мКРПК, което потвърждава основния принцип в онкологията, че преминаването на ефективни терапии към по-ранни стадии на болестта води до по-добър терапевтичен ефект, както и че всяка последваща терапия има по-краткотраен ефект и е последвана по-бързо от прогресия.<sup>1</sup>

## Модели за начално лечение при метастатичен простатен карцином

Метастатичният ПК (мПК) остава нелечим дори след интензивна мултимодална

терапия, като метастатичната болест е основна причина за карцином-свързана смъртност. Въпреки напредъка в разработването на нови лекарства и прилагането им в по-ранни стадии на болестта, медианата на ОП при пациенти с новодиагностицирани метастази е приблизително 42 месеца. Приложението на нестероидни антиандрогени от първа генерация (NSAA – bicalutamide, flutamide, nilutamide) за постигане на максимална андрогенна блокада при мПК води до малка полза за ОП (< 5%) спрямо самостоятелна кастрация с преживяемост над 5 години. Трябва обаче да се вземат предвид значителния брой нежелани реакции вследствие продължителното приложение на NSAA спрямо минималната полза при определена подгрупа пациенти.<sup>2</sup> Смъртността при мПК се обуславя от липса на лечение, което е способно да доведе до дълготраен отговор в условията на екстремна туморна хетерогенност на генетично и клетъчно ниво.

Терапевтичният напредък в онкологията, отразяващ резултатите от клиничните изпитвания, се определя от различните генотипни вариации между пациентите, които формират отговора към таргетната терапия. Интратуморната хетерогенност при даден пациент е също толкова важен фактор за определяне на лекарствения отговор и последващия рецидив на болестта.<sup>3</sup> Понастоящем не са добре дефинирани оптималните стратегии за секвениране и комбиниране на различните животоудължаващи лекарства и възможните терапевтични подходи, които да постигнат оптимален лечебен резултат, както и да избегнат развитието на кръстосана резистентност към последващи линии на терапия. Напредналият мПК е нелечима болест и следователно целта е да се постигне уължаване на преживяемостта, палиативно лечение на симптомите, поддържане качеството на живот и предотвратяване на възможните усложнения.<sup>4</sup>

В резултат от редица значими клинични проучвания при пациенти с мХЧПК имаме възможност за значително подобрене в преживяемостта. Популацията пациенти е разнородна. Изборът на това кое лекарство, комбинация и терапевтичен подход да се използва, както и прогнозата се базира и на обема на болестта, което е определено чрез конвенционални образни изследвания (компютърна томография и костна сцинтиграфия). Проучване CHAARTED е положително и подкрепя приложение на андроген-потискаща терапия (АПТ) в комбинация с *docetaxel* при пациенти мХЧПК (HR 0.61 (0.47-0.80),  $p = 0.0003$ ), медиана на ОП за АПТ + *docetaxel* – 57.6 срещу 44,0 месеца за самостоятелна АПТ. CHAARTED-критериите за високообемна болест са:  $\geq 4$  костни метастази, включително  $\geq 1$  извън гръбначен стълб, или висцерални метастази. Стратификация на базата на обем на болестта дава възможност да се установят разлики в ефекта при двете подгрупи пациенти.<sup>1</sup> Подобренението на ОП се дължи главно на ползите при пациенти с високообемна болест (HR 0.60 (0.45-0.81),  $p = 0.0006$ ), изразяващо се в 17-месечна разлика в медианата на ОП: АПТ + *docetaxel* – 49.2 срещу 32.2 месеца за самостоятелна АПТ, като няма значимо влияние върху ОП при пациенти с нискообемна болест (HR 0.63 (0.34-1.17),  $p = 0.1398$ ).<sup>5</sup> Тези заключения се потвърждават и от дългосрочното наблюдение на резултатите за ОП в CHAARTED, при което се установява, че при пациенти с високообемна болест медианата на ОП е 51.2 срещу 34.4 месеца (HR 0.63, 95%CI 0.50-0.79,  $p < 0.001$ ). За тези с нискообемна болест се запазва липсата на полза за ОП (HR 1.04; 95%CI 0.70-1.55;  $p = 0.86$ ).<sup>6</sup>

Проучване STAMPEDE в рамо С потвърждава ползите от приложение на *docetaxel* при мХЧПК. Медианата на ОП е 81 месеца за групата на стандартни грижи + *docetaxel* (HR 78.0 (66-0,93,  $p = 0.006$ ) 71 ме-



сеца за групата само на стандартни грижи.<sup>7</sup> Приложението на *abiraterone acetate* в комбинация с АПТ при мХЧПК е следствие на положителните резултати от проучвания STAMPEDE и LATITUDE. И двете показват значима полза за ОП, като в STAMPEDE тя е с HR 0.63 (95%CI 0.52-0.76;  $p < 0.001$ ) за общата популация (метастатични и неметастатични) и HR 0.61 (0.49-0.75) в подгрупата с метастази, като при неметастатичните пациенти е с HR 0.75 (0.48-1.18), а в LATITUDE HR е 0.62 (0.51-0.76) само при високорискови метастатични пациенти.<sup>2</sup> Липсват преки сравнителни проучвания между приложението на *docetaxel* и *abiraterone* при мХЧПК, които да дефинират подходящата пациентска популация и да подпомогнат избора на лечение. Проведен директен, рандомизиран сравнителен анализ на данни от STAMPEDE за *docetaxel* и *abiraterone* установява, че няма предимство за ОП (HR 1.16 (95%CI 0.82-1.65)), за карцином-свързана преживяемост (HR 1.02 (95%CI 0.70-1.49)) или за другите важни крайни точки за което и да е лекарство. Възможно е при множество висцерални лезии или бързо прогресираща болест да има полза от приложение на *docetaxel*. И двете терапии имат различни специфични нежелани реакции и изискват стриктно мониториране по време на лечение.<sup>8</sup>

Ролята на локалната терапия при мПК все още няма окончателен и категоричен отговор. STAMPEDE в рамо Н оценява приложението на лъчелечение (ЛЛ) на простата при мХЧПК. Наблюдава се подобрение на преживяемостта без прогресия (ПБП) в групата с ЛЛ на простата при всички пациенти (HR 0.76). Няма полза за ОП в общата популация (HR 0.92), но пациентите с нискообемна болест имат подобрена ОП (HR 0.68). Подобен резултат се наблюдава в проучване HORRAD за пациенти с по-малко от пет метастази (HR 0.68), като няма полза за

ОП при общата популация (HR 0.90; 95%CI 0.70-1.14).<sup>1,9,10</sup>

При избор на лечение на пациенти мХЧПК трябва да се има предвид, че доказателствата за ползите от приложение на *docetaxel* са основно при пациенти с високообемна болест, а приложението на ЛЛ на простата има полза само при тези с нискообемна болест, докато за разлика от тях, предимствата от таргетната ендокринна терапия се отнасят за всички пациенти с мХЧПК, независимо от обема на болестта.<sup>1,2</sup>

### Биологични модели за секвениране при кастрация-резистентна болест

По-голямата част от пациентите, които умират в резултат на мПК, развиват болест, резистентна на кастрация и прогресирала от по-ранния етапи на хормонално-чувствителна болест.<sup>1</sup> Хетерогенността на ПК по отношение както на клетъчни субклонове, така и на механизми на резистентност се увеличава по време на преминаването от хормонално-чувствителна към резистентна на кастрация фаза, особено при бързо прогресираща болест, което води до повишаване на резистентността по механизми, заобикалящи пътя на андрогенния рецептор (AR). Биологичните процеси, водещи до появата на резистентна на кастрация болест, могат да се разгледат като два модела на развитие: адаптационен и селективен (клонов) модел. Адаптацията на зависимите от AR ракови клетки към микросредата, характеризираща се с ниски нива на андроген, се осъществява чрез лиганд-зависима (свърхекспресия или мутация на AR, амплификация на гена на AR, интратуморна продукция на андроген) и лиганд-независима (експресия на сплайс варианти на AR, свърхрегулиране на транскрипционните AR-коактиватори) AR-активация. Независимите

от AR адаптационни механизми включват главно епителен-мезенхимен преход и инхибиране на апоптозата. Теорията за адаптационния модел не е единственият процес, отговорен за прогресия към КРПК. Развитието на кастрационна резистентност е свързано с клонална селекция и по-нататъшен растеж на вече съществуващи андроген-независими клонове. Биологията на тумора показва, че ПК е хетерогенна болест още в хормонално чувствителния стадий, като преминаването към кастрационна резистентност се дължи на съвместното съществуване на AR-положителни и AR-отрицателни клетки и механизми на прогресия – както зависими, така и независими от AR.<sup>11</sup> Прогресията на болестта, която се наблюдава при повечето пациенти, демонстрира необходимост от прилагане на нови, доказали ползата си, терапевтични стратегии. Не може да се разчита на молекулярна стратификация на базата на анализи на соматична и герминативна ДНК. Първоначалното лечение може да повлияе отрицателно върху потенциалната полза от последващите терапии при неподходящ избор на следващо лечение. Следователно секвенциалното приложение при мКРПК трябва да бъде оптимизирано, за да се получи най-добрата кумулативна полза за преживяемостта.<sup>4</sup>

Изборът на лечение след приложение на *docetaxel* при мХЧПК в повечето случаи е таргетна ендокринна терапия. Приложението на *abiraterone* при химионавни пациенти в проучване COU-AA-302 води до ОП от 34.7 срещу 30.3 месеца в групата на плацебо (HR 0.81; 95%CI 0.70-0.93,  $p = 0.0033$ ). Приложението на *enzalutamide* в проучване PREVAIL, включващо пациенти с висцерални метастази, води до ОП от 35.3 срещу 31.3 месеца в групата на плацебо (HR 0.77; 95%CI 0.67-0.88,  $p = 0.0002$ ), като приложението на кортикостероиди не е задължително.<sup>2</sup> Ретроспективен анализ

на ефикасността при пациенти, лекувани с *abiraterone* или *enzalutamide* след приложение на *docetaxel* + АПТ или самостоятелна АПТ в хормонално-чувствителния стадий, показва, че не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи по отношение на ОП от началото на приложение на *abiraterone* или *enzalutamide* ( $p = 0.6514$ ). Ефикасността на *abiraterone* и *enzalutamide* е сходна, независимо от предходното приложение на *docetaxel*.<sup>12</sup>

Решението какво лечение да се предпочете, когато и двете ендокринологични манипулации са показани, се базира не на преки сравнителни проучвания, а на фактори като придружаващи болести, прием на други лекарства, възможни нежелани реакции, възможност за мониториране на терапията, предпочитания на пациента, както и на индиректни данни от метаанализи. Традиционната основа на медицинската практика се промени чрез навлизане на рандомизирани, слепи, многоцентрови клинични изпитвания и метаанализи, което доведе до широко използвания термин *медицина, основана на доказателства*.

Метаанализът е количествено, формално, епидемиологично проучване, използвано за системна оценка на предишни изпитвания. Резултатите от метаанализа могат да включват по-прецизна оценка отколкото всяко индивидуално изпитване, допринасящо за обобщения анализ. Ползите от един метаанализ включват консолидиран и количествен преглед на голяма, често сложна, а понякога и противоречива литература. Единично проучване, независимо дали е метаанализ, или не, няма да даде окончателно разбиране за отговора на лечение, диагностичните методи или рисковите фактори, влияещи на болестта. Въпреки това ограничение, метааналитичните подходи имат изявени ползи за справяне с ограниченията в размера на дадено проучване, могат да включват различни

популации, дават възможност за оценка на нови хипотези и са по-ценни от всяко отделно проучване, допринасящо за анализа.<sup>13</sup>

Метаанализ, сравняващ ефикасността на *enzalutamide* и *abiraterone* преди и след *docetaxel* при КРПК, установява, че приложен преди *docetaxel*, *enzalutamide* води до удължаване на ОП с 5.9 месеца ( $p < 0.001$ , HR 0.81) и удължена средна ПБП с 8.3 месеца ( $p < 0.001$ , HR 0.47) в сравнение с *abiraterone*. След корекция според изходната оценка по Gleason удължаването на ОП и ПБП става съответно 19.5 ( $p < 0.001$ ) и 14.6 месеца ( $p < 0.001$ ). Няма значима разлика по отношение на ОП между двете лекарства при приложението им след *docetaxel*. Резултатите от този метаанализ предполагат преимущество за ОП при използване на *enzalutamide* на първа линия спрямо *abiraterone* при КРПК.<sup>14</sup> Непряк сравнителен анализ на ефективността между *enzalutamide* и *abiraterone* преди и след приложение на *docetaxel* заключава, че има убедителни доказателства за превъзходство на *enzalutamide* пред *abiraterone* плюс *prednisone* по отношение на времето до радиографска прогресия (ВРП), PSA-прогресия и PSA-отговор, но не и за ОП преди и след *docetaxel*.<sup>15</sup> Системен обзор, имащ за цел непряко сравнение между *enzalutamide* и *abiraterone* при мКРПК за оценка ефикасност, поносимост и последователност на приложение, стига до извода, че няма разлика в ОП съответно преди и след химиотерапия (HR 0.90, 95%CI 0.73-1.11; HR 0.85, 95%CI 0.68-1.07). По отношение на вторичните крайни точки *enzalutamide* може да има по-добри резултати както преди, така и след химиотерапия за време до PSA-прогресия (HR 0.34, 95%CI 0.28-0.42; HR 0.40, 95%CI 0.30-0.53), ВРП (HR 0.37, 95%CI 0.28-0.48; HR 0.61, 95%CI 0.50-0.74) и PSA-отговор (OR 18.29, 95%CI 11.20-29.88; OR 10.69, 95%CI 3.92-29.20), както и по отношение на време до започване на химиотерапия (при химионаивни паци-

енти) и време до влошаване на качеството на живот (КнЖ), свързано със здравето.<sup>16</sup> Различните метаанализи имат различна доказателственост и може да се видят противоречиви резултати при подобни хипотези, проучвани в различни метаанализи. Това се дължи основно на разликите в използвания статистически метод, както и на включените проучвания. Сходни резултати в различни метаанализи могат да помогнат на клиницистите да вземат решение при избор на дадена терапия.

Продължителността на отговора към АПТ може да насочи избора към химиотерапия. Времето до кастрационна резистентност под 12 месеца и над 12 месеца определя и отговора към лекарствата, таргетиращи AR. Отговор на PSA с 50% се наблюдава в 16% (95%CI 6-27) при пациенти с време до кастрация < 12 месеца и 41% (95%CI 30-47) при пациенти с време до кастрация  $\geq$  12 месеца ( $p = 0.005$ ). Медианата на ПБП е 2.8 месеца при пациенти с време до кастрация < 12 месеца (95%CI 2.1-3.9) и 5.8 месеца при пациенти с време до кастрация  $\geq$  12 месеца (95%CI 4.6-7.8; HR 0.58,  $p = 0.002$ ).<sup>17</sup> Такъв ефект не се наблюдава при приложение на *docetaxel*. Понижение на PSA  $\geq$  50% се наблюдава при 67% от пациентите с време до кастрация < 12 месеца и при 81% от пациентите с време до кастрация  $\geq$  12 месеца. Медианата на времето до прогресия (ВДП) е 6.1 месеца при пациенти с време до кастрация < 12 месеца и 7.1 месеца при пациенти с време до кастрация  $\geq$  12 месеца. Сходни клинични ползи от химиотерапия с *docetaxel* се наблюдават при групи с бърза и бавна прогресия на АПТ. Тъй като имат по-малка вероятност за отговор на ендокринна таргетна терапия, *docetaxel* е вариант след прогресия на АПТ.<sup>18</sup>

Наличието на първична резистентност към таргетните ендокринни терапии след приложение на химиотерапия, дефини-

рана като възможност за радиографска прогресия в рамките на 3 месеца след начало на лечение, е под 40% за *abiraterone* и над 20% за *enzalutamide*.<sup>19</sup>

Установяването на сплайс-вариант 7 на AR (AR-V7) в циркулиращи туморни клетки (ЦТК-и) от мъже с КРПК се свързва с първична резистентност към терапия с *enzalutamide* и *abiraterone*. PSA-отговор е постигнат както при AR-V7-положителни, така и при AR-V7-отрицателни пациенти (41% срещу 65%;  $p = 0.19$ ). По същия начин показателите за ПБП на PSA (HR 1.7; 95%CI 0.6-5.0,  $p = 0.32$ ) и ПБП (HR 2.7; 95%CI 0.8-8.8,  $p = 0.11$ ) са сравними при AR-V7-позитивни и AR-V7-отрицателни пациенти. Наличието на AR-V7 в ЦТК-и от пациенти с мКРПК не е свързана с първична резистентност към химиотерапия с таксан.<sup>20</sup> Ползите от лечение с *cabazitaxel* са установени в проучване TROPIC, като медианата на преживяемостта е 15.1 месеца (95%CI 14.1-16.3) в групата на *cabazitaxel* и 12.7 месеца (95%CI 11.6-13.7) в групата с *mitoxantrone* (HR 0.70; 95%CI 0.59-0.83,  $p < 0.0001$ ). Средната ПБП е 2.8 месеца (95%CI 2.4-3.0) в групата на *cabazitaxel* и 1.4 месеца (95%CI 1.4-1.7) в групата с *mitoxantrone* (HR 0.74; 95%CI 0.64-0.86,  $p < 0.0001$ ).<sup>22</sup> *Cabazitaxel* може да се обмисли при по-агресивен мКРПК със следните характеристики: слаб отговор към АПТ, симптоматични пациенти, много кратко време за удвояване на PSA (< 90 дни), прогресия в рамките на 12 месеца след лечение с *docetaxel*, първична или придобита резистентност към AR-таргетиращи лекарства.<sup>2, 21</sup>

Проучване COU-AA-301 установява, че приложение на *abiraterone* след *docetaxel* води до медиана на ОП от 15.8 месеца срещу 11.2 месеца в рамото на плацебо (HR 0.74,  $p < 0.0001$ ). *Enzalutamide* след *docetaxel* в проучване AFFIRM води до медиана на ОП в групата с *enzalutamide* от 18.4 месеца срещу

13.6 месеца в рамото на плацебо (HR 0.63,  $p < 0.001$ ).<sup>2</sup> Ретроспективен анализ на проучвания, разглеждащи последователността на приложение след *docetaxel* на две линии лекарства, удължаващи живота – *abiraterone*, *enzalutamide* или *cabazitaxel*, заключава, че 12-месечната ОП за съответната последователност е 28.5% за последователно приложение на две линии таргетна ендокринна терапия, 61.3% за последователно приложение на таргетна ендокринна терапия и *cabazitaxel* и 76.4% за последователно приложение на *cabazitaxel* и таргетна ендокринна терапия. Няма изявено предимство на никоя от трите стратегии, като последователността, включваща *cabazitaxel*, предполага възможно предимство по отношение на ОП.<sup>23</sup>

Впроучването ALSYMPCA *Radium-223*, приложен преди или след *docetaxel*, значимо подобрява медианата на ОП с 3.6 месеца (HR 0.70,  $p < 0.001$ ) спрямо плацебо при пациенти с мКРПК.<sup>2</sup> В ERA 223 (фаза III, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване) асимптоматични и леко симптоматични пациенти с авансирал КРПК и костни метастази са рандомизирани да получават *abiraterone* плюс *radium-223* или *abiraterone* плюс плацебо. Добавянето на *radium-223* не подобрява преживяемостта без скелет-свързано събитие (ССС), но е свързано с увеличение на костни фрактури и смъртност. По-голямата част от тези фрактури са остеопоротични. Комбинацията от *abiraterone* и *radium-223* не трябва да се прилага при пациенти с мКРПК. Трябва да се използват костно-протективни лекарства за предотвратяване на фрактури.<sup>2, 25</sup> Комитетът за оценка на риска в проследяването на лекарствена безопасност (PRAC) към Европейската агенция по лекарствата (EMA) препоръчва ограничаване на употребата на *radium-223* за пациенти, които са имали две предишни линии терапия за мКРПК или които не мо-

гат да получат друго лечение. *Radium-223* би могъл да се прилага като трета линия терапия след *docetaxel* и поне едно AR-таргетиращо лекарство.<sup>2, 24</sup>

Дефектите на гените за ДНК-репарация са често срещани при напреднал ПК. Приложението на PARP-инхибитор *olaparib* води до висок процент на отговор при пациенти, които вече не отговарят на стандартни терапии за мКРПК и имат дефекти в гените за репарация на ДНК. В това проучване 88% от всички пациенти с хомозиготни делеции, мутации или и двете в гените за репарация на ДНК имат отговор към *olaparib* с продължителност от 13.8 месеца за пациентите с позитивен биомаркер срещу 7.5 месеца за пациентите с негативен биомаркер ( $p = 0.05$ ).<sup>4, 24</sup> Приложение на  *pembrolizumab* (PD-1-инхибитор) се препоръчва само при пациенти с наличие на микросателитна нестабилност (MSI-H) или дефект в репарацията (dMMR), като системна терапия след прогресия на поне една предхождаща линия.<sup>26</sup>

Допълнителни съображения при избор на секвенциална терапия са: функционално състояние на пациента (PS), изява на симптоми, наличие на придружаващи болести, нежелани лекарствени реакции, възможни лекарствени взаимодействия с друга лекарствена терапия, наличие на свръхчувствителност или противопоказания, предпочитания на пациента.

Преценката за преустановяване на лечение трябва да се базира на наличието на два от следните три критерия: PSA-прогресия, радиографска прогресия или клинична прогресия.<sup>27</sup>

Терапевтичното секвениране при мПК има няколко възможни последователности според решението за първоначална терапия в стадия на мХЧПК. При лечение само с АПТ следва избор между *docetaxel*, *abiraterone* или *enzalutamide* на първа линия за мКРПК, като на втора линия се решава между *abiraterone*

или *enzalutamide*, или *docetaxel* според предходната терапия, а на трета линия има възможност за *cabazitaxel* или *radium-223*, или *carboplatin*, имайки предвид предишното лечение. Когато е приложен *docetaxel* в комбинация с АПТ при мХЧПК, то първа линия при мКРПК е избор между *abiraterone* или *enzalutamide*, като на втора линия се преминава на *cabazitaxel* или *radium-223*, а на трета линия има възможност за *enzalutamide* или *abiraterone*, или *radium-223*, или *cabazitaxel*, или *carboplatin* според предишното лечение. При приложение на *abiraterone* в комбинация с АМТ при мХЧПК, то първа линия терапия при мКРПК е избор между *docetaxel* или *enzalutamide*, на втора линия има възможност за *enzalutamide* или *radium-223*, а на трета линия изборът е между *cabazitaxel* или *radium-223*, или *carboplatin* според предишното лечение.

### Заклучение

Дефинирането на клинични подгрупи и включване на молекулярни характеристики в определяне на лечебния алгоритъм ще помогне за персонализиране на терапията чрез определяне при кои пациенти и как да се интензифицира лечението. Терапевтичното секвениране в бъдеще вероятно ще се определя от комбинация от молекулярни и пациентски характеристики, които ще дефинират подгрупи пациенти, към които да се прилагат конкретно адаптирани схеми за лечение за постигане на оптимален резултат.<sup>3</sup>

### ЛИТЕРАТУРА

1. VanderWeele D, et al. *J Clin Oncol* 2019; doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01595>
2. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6>,
3. Wang G, et al. *Genes & development*; 32: 1105-1140, doi/10.1101/gad.315739.118
4. Nuhn P, et al. *Eur Urol* 2018; 75: 88-99, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.028>,

5. Sweeney C, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746
6. Kyriakopoulos C, et al. *J Clin Oncol* 2017; 36: 1080-1087, <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>
7. James N, et al. *The Lancet* 2016; 387: 1163-1177, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
8. Sydes MR, et al. *Ann Oncol* 2018; 29: 1235-1248, doi:10.1093/annonc/mdy072
9. Parker C, et al. *Lancet* 2018; 392: 2353-2366, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32486-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32486-3)
10. Boeve LMS, et al. *Eur* 2016; 75: 410-418, doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
11. Tucci M, et al. *Cancer Treat Rev* 2019; 74: 35-42, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.002>
12. Francini E, et al. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 16 (2): 130-34, doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.012
13. Haidich AB. *Hippokratia* 2010; 14 (Suppl 1): 29-37
14. Fang M, et al. *Prostate Cancer* 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/8560827>
15. Chopra A, et al. *Prostate* 2017; 77: 639-646, <https://doi.org/10.1002/pros.23309>
16. Zhang W, et al. *Asian J Andrology* 2017; 19: 196-202, doi: 10.4103/1008-682X.178483
17. Lorient Y, et al. *Eur J Cancer* 2016; 51: 1946-1952, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.06.128>
18. Huillard O, et al. ASCO 2013 (Abstract 5075) [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.5075](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5075)
19. Buttigliero C, et al. *Cancer Treat Rev* 2016; 41: 884-892, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.08.002>
20. Antonarakis ES, et al. *JAMA Oncol* 2015; 1 (5): 582-591, doi:10.1001/jamaoncol.2015.1341
21. Tucci M, et al. *Cancer Treat Rev* 2016; 74: 35-42, <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.01.002>
22. de Bono JS, et al. *Lancet* 2016; 376: 1147-1154, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
23. Maines F, et al. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2015; 96: 498-506
24. [https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6\\_5](https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6_5)
25. <https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendations>
26. NCCN Guidelines Prostate Cancer, Version 4.2019, [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
27. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Cornford P, et al. *Eur Urol* 2017

---

## **ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

---

**д-р Ася Консулова, дм<sup>1</sup>**  
**д-р Красимир Николов<sup>1</sup>**  
**д-р Ярослава Маринчева<sup>1</sup>**  
**д-р Иван Казмуков<sup>1</sup>**  
**д-р Станислава Панайотова<sup>1</sup>**  
**д-р Благовеста Генева<sup>1</sup>**  
**д-р Мариела Василева<sup>2</sup>, дм**

<sup>1</sup>Комплексен онкологичен център – Бургас

<sup>2</sup>Клиника по радиоонкология, Медицински университет – Инсбрук, Австрия





# ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

г-р Ася Консулова, гм<sup>1</sup>  
г-р Красимир Николов<sup>1</sup>  
г-р Ярослава Маринчева<sup>1</sup>  
г-р Иван Казмуков<sup>1</sup>  
г-р Станислава Панайотова<sup>1</sup>  
г-р Благовеста Генева<sup>1</sup>  
г-р Мариела Василева<sup>2</sup>, гм

<sup>1</sup>Комплексен онкологичен център – Бургас

<sup>2</sup>Клиника по радиоонкология, Медицински университет – Инсбрук, Австрия

## ОБЗОР

Простатният карцином (ПК) е хормонално зависима болест и хормоналната кастрация и ендокринната терапия имат основно място в лечението както на ранните, така и на напреднал стадий на болестта. Макар и с по-малко значение, химиотерапията има своето място при лечение на авансирания или метастатичен ПК. С цел подобряване на отговора от лечение, както и постигане на по-високи нива и по-продължителен отговор, се търсят нови терапевтични стратегии.

Цел на настоящата статия е обобщаване на наличните данни от доказателствената медицина за ролята и видовете имунотерапия (ИТ), които до момента са налични за лечение на ПК. Анализират се механизмите на взаимодействие между ПК и ендегенния имунитет, както и потенциалните механизми на „защита“ на тумора от имунната атака. Очертават се бъдещи насоки в лечението на тази карциномна локализация, интерпретират се възможни комбинации с различни имунотерапевтични агенти.

## Увод

Простатният карцином (ПК) е втори по честота сред мъжете и засяга около 1.3 милиона пациенти всяка година. Смъртността от тази диагноза годишно възлиза на около 360000 мъже и представлява около 4% от всички причини за смърт, свързани с ма-

лигнени болести. Средно 1 на всеки 9 мъже ще развие ПК в своя живот.<sup>1</sup> В ранни стадии болестта е лечима и 5-годишната преживяемост е почти 100%. При прогресия или рецидив преживяемостта рязко намалява до около 30%.<sup>1, 2</sup>, което показва необходимост от подобрене на лечението. За постигане на по-висок и по-продължителен отговор се

изпитват нови терапевтични стратегии и медикаменти. Удължаването на общата преживяемост (ОП) след въвеждане на андроген-потискащата терапия (АПТ) в комбинация с *abiraterone acetate* или *docetaxel*<sup>3</sup> доведе до избора им още в хормоночувствителен етап от еволюцията на болестта. Това лечение обаче не индуцира имуномодулация, която е основата на продължителен терапевтичен отговор. Докато имуноterapia (ИТ) стана основен стълб в лечението на множество карциномни локализации, при ПК тя все още остава „студена“ област. Няколко имунотерапевтични агента са изпитвани при тази локализация като монотерапия или в комбинация. Въпреки някои позитивни сигнали, особено от комбинирано лечение или терапевтични ваксини, е необходимо по-дълбоко разбиране на туморната биология и микросреда, както и на изходното състояние и динамичната промяна на противотуморния имунитет.

### **Имунна среда, имунитет и имунотерапевтични подходи при простатен карцином**

В метастатичен стадий провежданото лечение не може да постигне излекуване, а често води само до удължаване на продължителността на живота и подобряване на качеството му. Хормонотерапията е начало на лечението на ранен ПК, както и при прогресия или метастазирание. В хода на това лечение обаче, в даден момент болестта отново прогресира. Предвид ползата при други туморни локализации имунотерапевтичните подходи се изпробват и при ПК.<sup>4-6</sup> Постигането на терапевтичен отговор зависи от правилния подбор на пациенти. Изследвани са много маркери с цел търсене на предикция за отговор към ИТ. Сред тях са фактори на имунната микросреда, като ниво на експресия на лиганда на програмирана смърт (PD-

L1) или характеристики на тумора, като туморен мутационен товар (ТМТ), микросателитна нестабилност (MSI), наличие, количество и състояние на тумор-свързани лимфоцити, експресия на имуносвързани гени в туморната клетка и др.<sup>7</sup> Някои от тези маркери, например експресията на PD-L1, търпят динамични промяни. При ПК експресията на PD-L1 се разглежда като динамичен параметър, белег за развитие на резистентност към АПТ.<sup>8</sup> Това насочва клиничното мислене към връзка между развитие на резистентност към АПТ по механизъм, несвързан с андрогенния рецептор (AR), т.е. промяна в експресията на други сигнални пътища, свързани с имунни, а не с хормонални механизми. Това отваря нови възможности за комбинирано приложение на потенциално синергични медикаменти с допълващ се механизъм на антиотуморно действие. Разработени са и имуноскорове, оценяващи комбинация от показатели, които насочват към факта, че изходното състояние на имунния и Т-клетъчния отговор е от голямо значение за постигане на отговор от ИТ.

### **Ендогенен противотуморен имунитет**

Напредъкът в имунологията и ИТ се дължи, поне отчасти, на по-добро разбиране на туморната биология и нейното взаимодействие с имунната система на организма. Това взаимодействие обикновено започва преди клиничната изява на тумора. Още със създаването си т.нар. имуномодулираща теория лансира концепцията за наличие на ендогенен противотуморен имунитет, който постоянно се модифицира и оформя от имунната система и определя туморното развитие.<sup>9</sup> Имулната система и туморите си взаимодействат продължително<sup>10</sup>, адаптирайки се един към друг с развитие на ендогенен антиотуморен имунитет. Последният често е недостатъчен за пълна

туморна ерадикация, но позволява контрол на болестта, а стимулирането на собствените защитни механизми удължава този процес.<sup>9</sup> Регулацията на взаимодействието между тумор и имунна система се осъществява през контролнопропускателни точки (чекпойнт), като CTLA-4, PD-1 и др.<sup>7</sup> Тяхното откриване и описание доведе до разработване на специфични таргетни антители, които промениха терапевтичната парадигма при много карциномни локализации, а имунната чекпойнт-блокада стана значителна част от антитуморното лечение.

Ендогенният противотуморен имунитет се осъществява основно от Т-лимфоцити, които се намират в туморната микросреда. По правило CD8+ или цитотоксични (килърни) Т-лимфоцити циркулират в тялото и могат да достигнат до почти всяка тъкан. Изобилието на CD8+ Т-лимфоцити в туморна тъкан се свързва с подобрене на прогнозата при пациенти и с по-добър отговор към ИТ. Причината за това се отнася до повишена имуногенност на тумора и производство на имуногенни ендогенни пептиди (неоантигени), повишен туморен товар, микросателитна нестабилност (MSI) и висока експресия на PD-1 и PD-L1.<sup>7</sup> При такава констелация по-често се постига отговор с имунни чекпойнт-инхибитори (ИЧПи) под форма на анти-PD-1 и анти-PD-L1 моноклонални антители. Счита се, че се постига активиране на CD8+ Т-лимфоцити чрез различни механизми, част от които са имуногенна клетъчна смърт и отблокиране на тумор-индуцираното потискане на имунната система, т.е. снемане на „парализата“ от „парализираната“ от тумора имунна система.

### Туморна микросреда при простатен карцином

По правило ПК се характеризира с високи нива на потискане или загуба на главния клас на тъканната съвместимост HLA-I, с

ниска инфилтрация от CD8+ Т-лимфоцити, дефектна сигнализация през интерферон-гамма и ниски нива на експресия на PD-1 и PD-L1.<sup>11, 12</sup> В този смисъл за имунната система ПК е „студен“ тумор, което налага търсене на имунотерапевтични подходи, целящи възстановяване на тези дефицити и разпознаване на тумора от имунната система чрез засилване на степента на инфилтрация с CD8+ Т-лимфоцити. Това насочва към развитие на нови лечебни стратегии или чрез приложение на ИЧПи, премахващи „парализата“ на имунната система, или чрез стимулиране на ендогенния антитуморен Т-клетъчно зависим имунитет. Повишаването на Т-лимфоцитната инфилтрация води до активиране на собствения ендогенен имунитет – както на вродения, така и на придобития. Ефектът резултира в производство на цитокини, интерферони и развитие на туморно потискане. В отговор на тези феномени туморните клетки най-често засилват експресията на PD-L1 и редукция на IDO<sup>13</sup> и е необходим опит за потискане на сигналните пътища, водещи до имунорезистентност.<sup>14</sup> Вземане на терапевтични решения, базирани върху нива на PD-1/PD-L1-експресия, може често да се окаже трудно; налице са данни, че експресията на PD-L1 е по-висока при по-агресивни тумори, определяйки я при ранен ПК като негативен прогностичен фактор.<sup>15</sup> От друга страна, след прогресия от АПТ се регистрира покачване на PD-L1 експресията<sup>8</sup> в комбинация с епигенетични промени в експресията на множество чекпойнт; така се очертава ролята на неоантигенната експресия като адаптивен механизъм за развитие на терапевтична резистентност.<sup>16</sup> Все повече клинични данни потвърждават, че развитието на противотуморен имунитет може да бъде и следствие от противотуморното лечение. Допълнително, ПК е с относително по-нисък туморен товар (туморни неоантигени), поради което веро-

ятността за отговор към анти- PD-1 или анти-PD-L1 ИЧП е по-ниска.<sup>17</sup>

Разпознаването и привличането на CD8+ Т-лимфоцити води до промяна на фенотипа на „студения“ ПК към тумор, разпознаваем за имунитета, чиито множество неоантигени могат да бъдат таргетираны.<sup>13</sup> Данни от няколко клинични изпитвания потвърждават, че продължителността и степента на имунен отговор корелират с наличие на такива неоантигени.<sup>18</sup> Така се легитимира и мястото на терапевтичните ваксини, таргетиращи подобни тумор-специфични неоантигени и водещи до инфилтрация със специфични Т-лимфоцити. На практика ваксините предизвикват *de novo* „възпаляване“ и „загряване“ на тумора и неговата микросреда.

### Клинични данни за имунотерапевтични подходи

Клетъчната терапевтична ракова ваксина *Sipuleucel-T* води до значимо удължаване на ОП във фаза III клинични проучвания при пациенти с метастатичен КР без висцерална болест. Две фаза III клинични проучвания са проведени и техните резултати са обобщени в обща публикация.<sup>19</sup> *Sipuleucel-T* представлява индивидуализирана ваксина, която се изготвя чрез експозиция на собствените за пациента антиген-представящи клетки (АПК) към фузионен пептид, съставен от простатна кисела фосфатаза (PAP), конюгирана с гранулоцитно-макрофагеален колонистимулиращ фактор. Така се постига стимулиране на АПК, произвеждат се и се натрупват зрели дендритни клетки. Приложението на *Sipuleucel-T* достоверно удължава преживяемостта без прогресия (ПБП) и ОП, оценени чрез предварително планиван пост-хок анализ след 3-годишно проследяване.<sup>20</sup> Лечението се прилага през 4 седмици, но има данни че след три цикъла се образуват специфични Т-клетки, секретирани антитела срещу фузионния протеин.<sup>21</sup> Подобен терапевтичен ефект се

съобщава и с други терапевтични ваксини в по-малки клинични изпитвания.<sup>22</sup> Механизмите на действие на *Sipuleucel-T* са изследвани при неоадювантно приложение с последващи биопсии от простатна жлеза; описва се инфилтрация с Т-лимфоцити и натрупване на активирани ефекторни клетки (CD4+ и CD8+).<sup>23</sup> Допълнително се стимулира производството на IgG срещу PAP и други нетаргетни туморни антигени.<sup>24</sup>

**PD-L1-експресия и PD-1-блокада.** Взаимоделието между PD-1 и PD-L1-медиатора имуносупресия с основна роля за избягване от имунен контрол.<sup>25</sup> Блокирането на този път може да възстанови имунната компетентност спрямо тумора с последваща клинична полза. Както бе описано по-горе, експресията на PD-L1 при ПК е адаптивен механизъм.<sup>16</sup>

**Анти-CTLA-4-блокада.** Блокирането на CTLA-4 води до възстановяване на анти-туморния имунен отговор и първото анти-туморно, регистрирано през 2011 г. в клиничната практика при меланом, е *ipilimumab*. При пациенти с кастрация-рефрактерен ПК (КРПК) *ipilimumab* е оценен в две фаза III рандомизирани клинични проучвания.<sup>26</sup> В сравнение с плацебо приложението на *ipilimumab* не подобрява ОП и в двете клинични проучвания. Важен сигнал от тях обаче е фактът, че блокирането на CTLA-4 има белези на клинична противотуморна активност, регистрирана със сигнификантно подобряване на ПБП.

**Комбинирани имунотерапевтични подходи: анти-PD-1 и анти-CTLA-4-терапии.** Комбинирано приложение на *ipilimumab* и *nivolumab*<sup>28</sup>, както и на *durvalumab* с *tremelimumab*<sup>29</sup>, демонстрира белези за клинична активност, но е още в ранна фаза на изпитване.

**Комбинирано имунотаргетно лечение: анти-PD-1/PD-L1 лечение и андроген-потискаща терапия.** Данни, че експе-

сията на PD-L1 търпи динамична промяна и може да бъде индикатор за развитие на резистентност към АПТ<sup>8</sup>, насочва клиничното мислене към комбиниране на АПТ с ИЧПу поради потенциален синергизъм. По правило АПТ привлича Т-лимфоцити и стимулира имуносупресия чрез покачване експресията на PD-L1, която би могла да бъде блокирана от ИЧПу като *pembrolizumab*<sup>30</sup> или *atezolizumab*<sup>31</sup>. Към момента тези комбинации са във фаза на проучване.

**Комбинирано имунотаргетно лечение: анти-PD-1/PD-L1 лечение и PARP-инхибитори.** Инхибицията на PARP е основна насока на изследване при КРПК, тъй като води до блокиране на ДНК-възстановяването при нарушения в хомоложната рекомбинация, както е при мутация в *BRCA1/2*-гените. Такава герминативна или соматична мутация се открива при около 20-25% от пациентите с КРПК и данни от фаза I/II проучвания показват значителна активност от приложение на PARP-инхибитори с покачване на мутационния товар.<sup>32</sup> Повишава се секрецията на интерферон, увеличава се броят на тумор-инфилтриращи Т-лимфоцити и нараства експресията на PD-L1.<sup>32</sup> Резултатът е клетъчна увреда и освобождаване на туморни антигени, което насочва клиничното мислене към потенциална полза от комбинираното им приложение с анти-PD-1/PD-L1 ИЧПу. Отговор от самостоятелно приложение на *olaparib* при неселектирана популация се описва при около 32% от пациенти с ПК. При анализ на пациенти с генетични дефекти, водещи до дефицит на хомоложната рекомбинация (*BRCA1/BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*), или при гени, предизвикващи анемия на *Fanconi* (*p53* и др.), отговор се отчита в 88% както при герминативни, така и при соматични мутации.<sup>33</sup> Тези данни „отварят“ място за PARP-инхибиторите, поради което Американската агенция за храни и лекарства (FDA) вече одобри приложение на *olaparib*

при метастатичен КРПК с носителство на *BRCA1/2*-мутация или алтерации в *ATM*. Продължават изпитванията и с комбинирано приложение на *durvalumab* и *olaparib*, *olaparib* и *pembrolizumab*.<sup>6, 34-36</sup>

### „Парадоксът“ на имунотерапията при простатен карцином

Удължаването на преживяемостта чрез приложение на терапевтични ваксини е известен факт от множество клинични проучвания. Така бе създадено впечатлението, че ПК отговаря на ИТ и логично бе започнато приложение на комбинирани имуномодулиращи стратегии.<sup>22</sup> В същото време ИТ с ИЧПу, като анти-PD-1- и анти-PD-L1-антитела, постигна много скромни успехи, особено във фаза III проучвания.<sup>22</sup> *Ipilimumab* удължава ПБП и индуцира снижение на серумен PSA само в малка подгрупа пациенти.<sup>4</sup> В комбинация с АПТ при локализиран ПК се индуцира значително покачване на експресията на PD-L1 VISTA (друг чекпойнт) от туморни клетки и на инфилтрация от имунни клетки, вкл. CD8+ и CD4+ Т-лимфоцити. Тези промени обаче не са наблюдавани при лекувани със самостоятелна АПТ<sup>5</sup>, което означава, че *ipilimumab* стимулира имунния отговор чрез покачване нивата на PD-L1 и VISTA като механизъм на развитие на имунно избягване и резистентност. Регистрирано е и покачване на сигнализацията през IFN $\gamma$ . Така туморът се предпазва от имунната атака чрез PD-L1-зависими и независими адаптивни тумор-индуцирани имуносупресорни механизми.<sup>37</sup>

### Имунотерапията има ли място при простатен карцином?

Начално „студеният“ ПК се характеризира с потисната МНС-I и простатни

антигени, ниска експресия на PD-1/PD-L1 и ниска инфилтрация от CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити. След лечение с анти-PD-1 или анти-PD-L1 ИЧПи се покачва количеството на CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити, неактивни поради потискащата туморна микросреда, което не води до туморна лиза и до съответна клинична полза. Добавянето на терапевтична ваксина като *sipuleucel-T* или таргетно лечение с PARP-инхибитори резултира в стимулиране на функцията на МНС-I и експресията на простатни антигени, нарастване на инфилтрацията от CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити, подобряване на туморната микросреда и покачване на експресията на PD-1 и PD-L1, но те остават блокирани от ИЧПи и водят до туморно-клетъчна смърт. Така комбинирането на ИЧПи и терапевтична ваксина може би е синергично и стимулира имунния отговор.

### Бъдещи насоки

С напредъка на познанието за взаимодействието между имунна система и тумори става възможно прилагане и на специфични лечебни стратегии, целящи блокиране на важни за ПК сигнални пътища с едновременно стимулиране на вродения и адаптивния имунитет на организма. Приложението на тези медикаменти обаче демонстрира и феномени за избягване на имунната атака чрез развитие на имunosупресорни механизми на придобита резистентност. Преодоляването им може да се окаже възможно чрез комбинирано приложение на медикаменти или чрез последователното приложение на ИЧПи.

Хетерогенната неоантигенна експресия дори в една метастатична лезия при КП подсказва, че различните ИЧПи могат да предизвикват различен отговор в различни туморни лезии, намалявайки ефекта на анти-PD-1/PD-L1-блокадата.<sup>38, 39</sup> Така за начално преодоляване на имунното неразпознаване може да се прилагат терапевтични-

те ваксини, които водят до стимулиране на вътретуморна Т-лимфоцитна инфилтрация със специфични за неоантигена Т-лимфоцити и последващо *de novo* „възплавяване“ и „загряване“ на тумора и неговата микросреда, а в комбинация с ИЧПи се премахва „имунната парализа“. Токсичността на терапевтичните ваксини е ниска, а тази на ИЧПи е по-ниска от токсичността на химиотерапия; въпреки това има риск от развитие на сериозни имуномедиирани странични реакции. По правило PD-1/PD-L1-инхибиторите са с по-благоприятен профил на токсичност и поносимост от анти-CTLA-4 инхибиторите.

Типичната за ПК хормонална чувствителност предполага комбиниране на ИТ с АПТ.<sup>40</sup> Приложение на *abiraterone acetate* и *enzalutamide* води до имуномодулация, която оправдава тяхното потенциално комбиниране с имунотерапевтични подходи.<sup>8</sup> Кои комбинации биха индуцирали максимална синергичност и клинична полза при добавяне на минимална токсичност от лечение, остава отворен въпрос. Търсенето на предиктивни биомаркери със сигурност ще подобри възможностите за отговор, но засега основна е предиктивната стойност на PD-L1-експресията. При КП обаче тя се разглежда като динамичен параметър и белег за развитие на резистентност към АПТ.<sup>8</sup>

Комбинираното приложение на химиотерапия (*docetaxel*) и ИТ е възможен вариант предвид индуцираната от цитотоксичното лечение антитуморна активност и клинична ефективност, което потиска туморните клетки, индуцирайки имunosупресия. Провеждат се изследвания с геномно секвениране за търсене на нови сигнални пътища и разработване на алтернативни ИЧПи.

### Заклучение

Въвеждането на имунотерапевтично мислене в лечението на КП е силно окураже-

## ИМУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

но от добрите резултати с терапевтични ваксини. Sipuleucel-T води до удължаване на ПБП и ОП при пациенти с КРПК. От друга страна, приложението на ИЧП е с по-скромни резултати, демонстрирайки значението на туморната микросреда и динамичната ѝ промяна в хода на лечение. Освен за имунната система, ПК все още остава относително „студен“ тумор и за онкоимунологията. До момента при ПК не е постигнат толкова значим ефект от ИТ, колкото при други туморни локализации. Характерната му гори и в напреднал стадий карцином-хормонална чувствителност налага търсене на комбинирани подходи за лечение, заедно с кастрация или АПТ.<sup>40</sup> Наличието на генетични мутации и установяването на рискови гени, като *BRCA*, налага промяна в клиничното мислене и въвеждане на допълнителни генетични изследвания не само с прогностична цел, но и като възможна предиктивна стойност за отговор към лечение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69 (1): 7-34
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394-424
3. van Soest RJ, de Wit R. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: Results from the STAMPEDE and CHARTED trials. *BMC Med* 2015; 6 (1): 234-242
4. Alaia C, Boccellino M, Zappavigna S, et al. Ipilimumab for the treatment of metastatic prostate cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18 (2): 205-213
5. Gao J, Ward JE, Pettaway CA, et al. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med* 2017; 23 (5): 551-555
6. Isaacsson Velho P, Antonarakis ES. PD-1/PD-L1 pathway inhibitors in advanced prostate cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (5): 475-486
7. Becht E, Giraldo NA, Dieu-Nosjean MC, et al. Cancer immune contexture and immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2016; 39: 7-13
8. Bishop JL, Sio A, Angeles A, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2015; 6 (1): 234-242
9. Baxevanis CN, Perez SA. Endogenous immunity at the forefront of tumor dormancy. *Futur Sci OA* 2015; 1 (3): FSO13
10. Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, et al. IFN $\gamma$ , and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410: 1107-1111
11. Aptsiauri N, Ruiz-Cabello F, Garrido F. The transition from HLA-I positive to HLA-I negative primary tumors: the road to escape from T-cell responses. *Curr Opin Immunol* 2018; 51: 123-132
12. Campoli M, Ferrone S. HLA antigen changes in malignant cells: Epigenetic mechanisms and biologic significance. *Oncogene* 2008; 27 (45): 5869-5885
13. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017; 168 (4): 707-723
14. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic Basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371 (23): 2189-2199
15. Gevensleben H, Dietrich D, Golletz C, et al. The immune checkpoint regulator PD-L1 is highly expressed in aggressive primary prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (8): 1969-1977
16. Haffner MC, Guner G, Taheri D, et al. Comprehensive evaluation of programmed death-ligand 1 expression in primary and metastatic prostate cancer. *Am J Pathol* 2018; 188 (6): 1478-1485
17. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339 (6127): 1546-1558
18. Schumacher TN, Hacohen N. Neoantigens encoded in the cancer genome. *Curr Opin Immunol* 2016; 41: 98-103
19. Higo CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009; 115 (16): 3670-3679
20. Kantoff PW, Higo CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (5): 411-422

21. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol* 2000; 18 (23): 3894-3903
22. Handy CE, Antonarakis ES. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: Novel insights and future directions. *Futur Oncol* 2018; 14 (10): 907-917
23. Fong L, Carroll P, Weinberg V, et al. Activated lymphocyte recruitment into the tumor microenvironment following preoperative sipuleucel-T for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106 (11): 1-9
24. Thakurta DG, Sheikh NA, Fan LQ, et al. Humoral immune response against nontargeted tumor antigens after treatment with sipuleucel-T and its association with improved clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (16): 3619-3630
25. Mcdermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med* 2013; 2 (5): 662-673
26. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (1): 40-47
27. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. GWC-043 I. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (7): 700-712
28. Kimmel S. Biomarker-driven therapy with nivolumab and Ipilimumab in treating patients with metastatic hormone-resistant prostate cancer expressing AR-V7 (STARVE-PC). NCT02601014. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601014>.
29. Center. MDAC. Tremelimumab + Durvalumab chemotherapy naive CRPC. NCT03204812. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03204812>.
30. Graff JN, Alumkal JJ, Thompson RF, et al. Pembrolizumab (Pembro) plus enzalutamide (Enz) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): Extended follow up. *J Clin Oncol* 2018; 36: 5047
31. Roche H-L. Safety and tolerability of Atezolizumab (ATZ) in combination with radium-223 Dichloride (R-223-D) in metastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) progressed following treatment with an androgen pathway inhibitor. NCT02814669. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814669>.
32. Dréan A, Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitor combination therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 108: 73-85
33. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (18): 1697-1708
34. Karzai F, VanderWeele D, Madan RA, et al. Activity of durvalumab plus olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer in men with and without DNA damage repair mutations. *J Immunother Cancer* 2018; (6): 141
35. Robinson D, Allen EM Van, Sawyers CL, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161 (5): 1215-1228
36. Li L, Karanika S, Yang G, et al. Androgen receptor inhibitor-induced “BRCAness” and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal* 2017; 10 (480)
37. Benci JL, Xu B, Qiu Y, et al. Tumor Interferon Signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade. *Cell* 2016; 167 (6): 1540-1554
38. Boddupalli CS, Bar N, Kadaveru K, et al. Interlesional diversity of T cell receptors in melanoma with immune checkpoints enriched in tissue-resident memory T cells. *JCI Insight* 2016; 1 (21): 88955
39. Jiménez-Sánchez A, Memon D, Pourpe S, et al. Heterogeneous Tumor-immune microenvironments among differentially growing metastases in an ovarian cancer patient. *Cell* 2017; 170 (5): 927-938
40. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, et al. Update on Systemic prostate cancer therapies: Management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *Eur Urol* 2019; 75 (1): 88-99



////////////////////////////////////  
**ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ ПРИ ПРОСТАТЕН  
КАРЦИНОМ – ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА ЛЪЧЕТЕРАПЕВТА**  
////////////////////////////////////

**проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн<sup>1</sup>**  
**д-р Захари Захариев<sup>2</sup>**  
**д-р Камен Недев<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>УМБАЛ *Св. Иван Рилски* – София

<sup>2</sup>Уни Хоспитал – Панагюрище

<sup>3</sup>Аджибадем Сити Клиник Онкология – София



# ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – ПРЕЗ ПОГЛЕДА НА ЛЪЧЕТЕРАПЕВТА

проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн<sup>1</sup>

д-р Захари Захариев<sup>2</sup>

д-р Камен Недев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

<sup>2</sup>Уни Хоспитал – Панагюрище

<sup>3</sup>Аджибагем Сити Клиник Онкология – София

## ОБЗОР

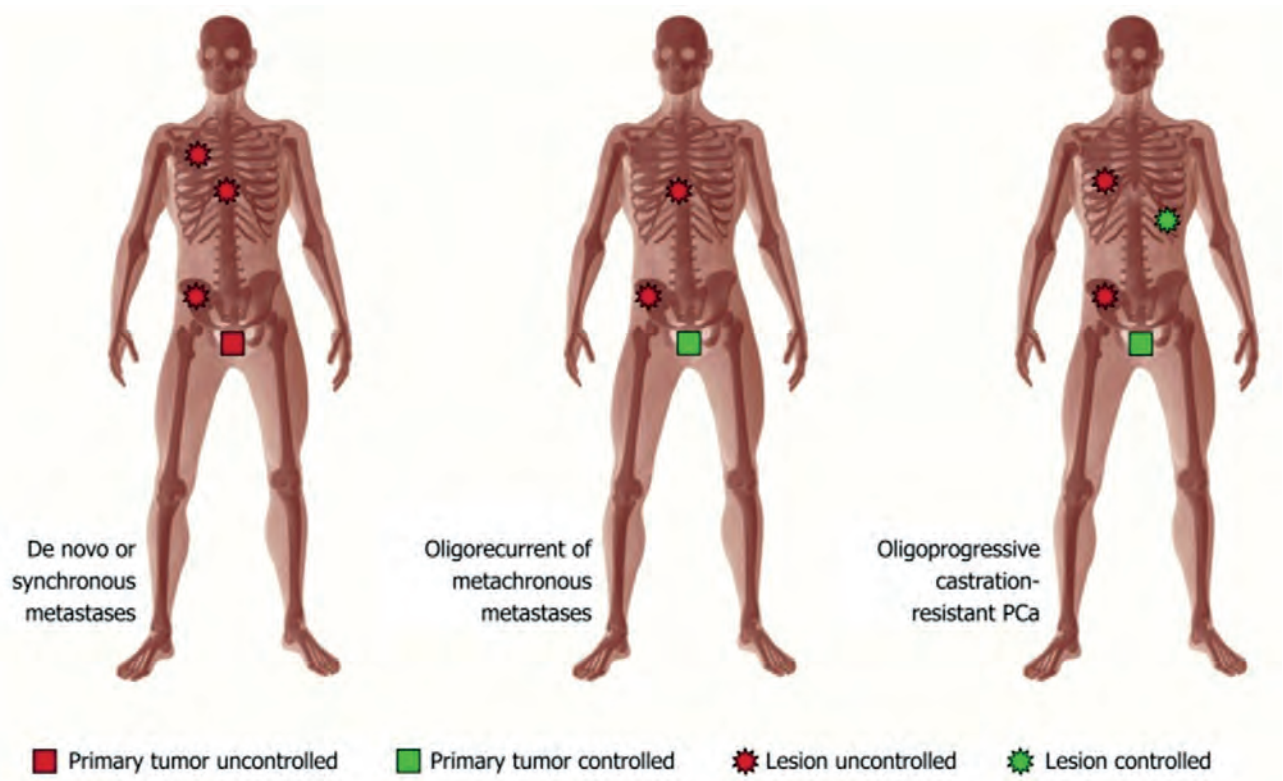
Олигометастатичният простатен карцином (ПК) се приема за уникално състояние, налагащо особени терапевтични подходи. Понастоящем няма консенсус върху дефиницията за олигометастатична болест. В ход са редица рандомизирани проучвания, повечето от които сравняват резултатите от радиохирургия при максимално пог 5 олигометастази в 2-3 органа. Лечебният подход изисква мултидисциплинарно обсъждане с хирурзи, лъчетерапевти и медицински онколози за решение дали е необходимо локално, системно лечение или комбинацията им. Разглеждат се резултати, техники, дози и лъчева токсичност на екстракраниалната радиохирургия като монотерапия или комбинирана с различни видове системно лечение. Изложени са проспективни проучвания в ход, които обсъждат тези проблеми.

## Увод

Олигометастатичният простатен карцином (ПК) е уникално състояние, налагащо особени терапевтични подходи. През 1995 г. *Hellman and Weichselbaum* лансират коцепцията за интермедиерно състояние между ограничен първичен тумор и полиметастатична дисеминация.<sup>1</sup> Допуска се, че това може би е заболяване с индолентно развитие и с ограничени биологични възможности за разпространение, което обуславя подход към метастаз-аблатив-

на локална терапия.<sup>2</sup> Начални геномни изследвания подкрепят молекулярната база за фенотипна вариабилност, но все още не са валидирани показатели, предсказващи склонност към олигометастатично разпространение.<sup>2</sup>

Съществуват мнения, различни от това, че олигометастатичната болест (ОМБ) е изолирани лезии, където локална таргетна терапия е метод на избор, но са налице окултни микрометастази, за които към локалното трябва да се включи и системно лечение с цел максимален ефект.



Фигура 1. Различни сценарии за олигометастатичен карцином<sup>1</sup>

Понастоящем липсва дефиниция за ОМБ. В систематичен анализ на *Foster et al., 2019*, на 21 текущи проучвания от САЩ, Англия, Италия, и Китай с различни подходи за лечение (хирургия, екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ), брахитерапия, андроген-потискаща терапия (АПТ), неоаглювантна химиотерапия, имуно- и таргетна терапия) са включени случаи с максимум < 5 метастази в 2-3 органа.<sup>3</sup> През 2017 г. конференция върху авансирал ПК не постигна консенсус по тази дефиниция.<sup>4</sup> В изданието си от 2018 г. Европейката урологична асоциация (EUA), заедно с Европейското дружество по радиационна онкология (ESTRO), Новозеландският и Австралийският колежи по радиология, подчертават, че желанието на пациента за лечение следва да се вземе предвид при алтернативни лечебни методи със сходни лечебни резултати.<sup>5</sup>

## Олигометастатична болест при простатен карцином

По принцип ОМБ се проявява обикновено при кастрация-рефрактерен ПК (КРПК) в три сценария: (1) олигометастази, синхронни на първичния тумор, (2) олигорецидив и (3) олигопрогресия (Фиг. 1). Несъмнено, лечебният подход изисква мултидисциплинарно обсъждане с хирурзи, лъчетерапевти и медицински онколози за решение дали е необходимо локално, системно или комбинирано лечение. Натрупват се данни, показващи, че при определени състояния един вид лечение би бил достатъчен. Този подход е доста предизвикателен и се налага да бъдат събрани достатъчно надеждни доказателства. Появата на нови образни технологии улесняват това решение, но не бива да се пропуска, че новите технологии за магнитнорезонансна томография (МРТ) и ПЕТ/КТ също се нуждаят от сериозно валидиране.

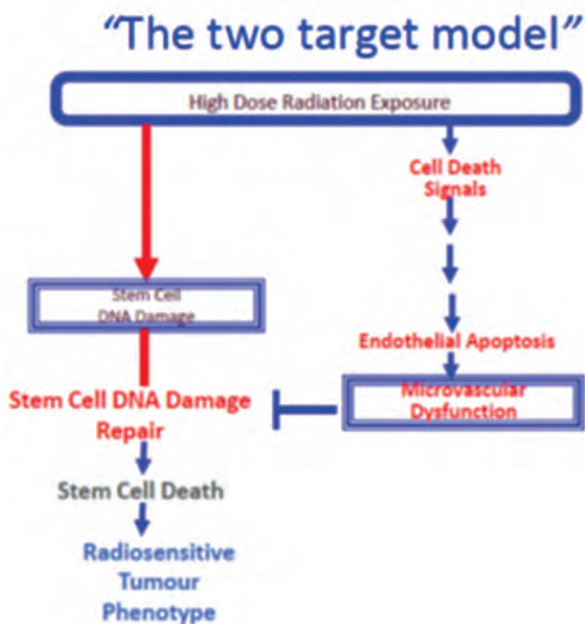
### Екстракраниална радиохирургия

С технологичните достижения на ЛЛ настъпни промяна в парадигмата за агресивно лечение не само към локалния тумор, но и към метастатичните лезии, с цел да се избегне и/или забави палиативното лечение и като крайна цел да се подобри преживяемостта.<sup>6</sup> При метастазирала болест стандартна концепция е започване на системно лечение (АПТ и/или химиотерапия), което обаче има странични клинични и психологически ефекти. Съкращаването на продължителна АПТ или нейното забавяне при ОМБ има важно клинично значение.

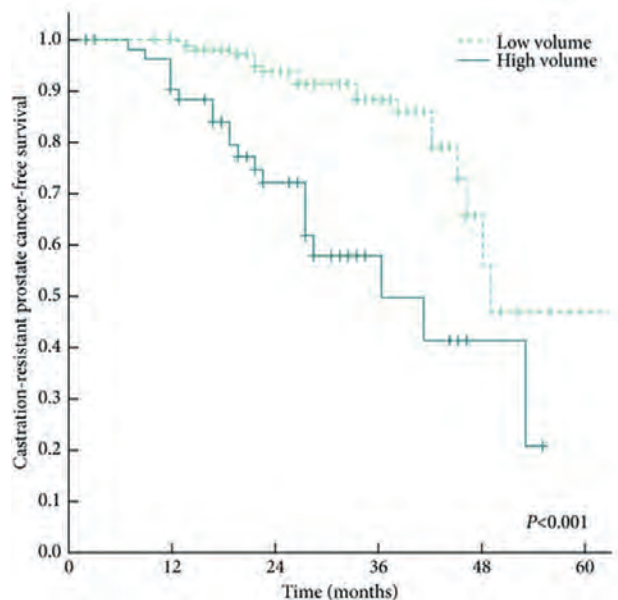
Екстракраниалната радиохирургия по-най прецизен начин таргетира метастатичната лезия с минимално облъчване на околни тъкани. Механизмът на действие на високите дози над 8-10 Gy е двумишенен, като високите еднократни дози увреждат ДНК-структурите на раковите клетки и

едновременно предизвикват апоптоза в ендотела на кръвоносните им съдове (Фиг. 2).<sup>7</sup> Допълнително се наблюдава и отдалечен от мишената имуностимулиращ ефект. Поради ниско  $\alpha/\beta$  на тумора (пог 4, въпреки вариабилни стойности в проучвания) ефективността на високите единични фракции е по-висок от ефекта на нормалното фракционирание на дозата.<sup>8</sup>

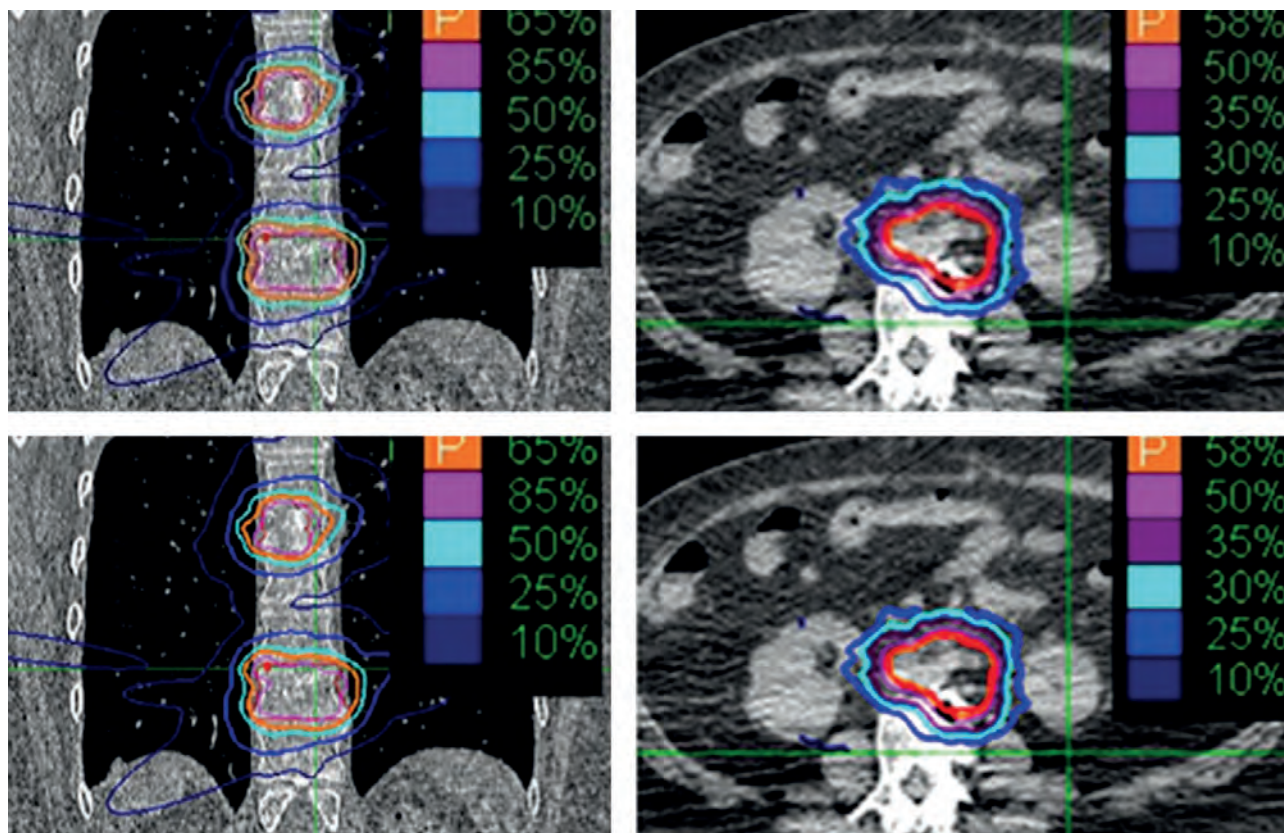
Разширен обзор (comprehensive review) върху 7 ретроспективни и 3 проспективни проучвания, проведени в интервал 2007-2016 г. с около 500 болни, главно с костни, лимфни и по-рядко с висцерални метастази, показва локален туморен контрол (ЛТК) на лезиите в 88-100% (Табл. 1).<sup>9</sup> Заключение-то е, че ЕКРХ се оказва безопасна, понася се отлично и пациентите постигат добро качество на живот. Поради липса на достатъчно доказателства методът следва да се препоръчва при селектирани пациенти с бавен ход на болестта и с ограничен туморен обем.



Фигура 2. Двухтаргетен механизъм при високи единични дози лъчелечение<sup>2</sup>



Фигура 3. Влияние на обема на метастатичните лезии върху преживяемост без кастрация-рефрактерност



**Фигура 4.** А. ЕКРХ на две костни метастази. В. ЕКРХ на парааортална лимфна олгометастаза (собствен клиничен случай)

Едно от най-мащабните проучвания върху ЛЛ при ОМБ, диагностицирана с F-cholin PET/КТ (преди въвеждане на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA), е върху 625 лезии, лекувани при 208 пациенти.<sup>5</sup> Резултатите показват, че главно значение имат малкият обем на облъчваните лезии (CI 0.31 [0.11, 0.90],  $p < 0.03$ ), стойности на PSA под 3 ng/mL и бавно време за удвояване на PSA (PSAdt) (CI 0.84 [0.76, 0.94],  $p < 0.01$ ) (Фиг. 3). При 45% от пациентите с малкообемни и при 14% с голямообемни метастази не е прилагана АПТ, която в мултифакторния анализ няма статистическа значимост. Постигнатата преживяемост без болест (ПББ) на 3-та и 5-а година е съотв. 93% и 92%, а ОП е съотв. 95% и 88%.<sup>10</sup>

Един от най-докладваните и успешни за контролиране чрез ЕКРХ обекти са лимфни метастази. *Ponti et al.* публикува

метаанализ, демонстриращ висок ЛТК до 98.1% при 211 пациенти, лекувани с ЕКРХ за олигорецидив в лимфни възли.<sup>11</sup> *Jereczek-Fossa et al.* съобщават едва за 9.7% рецидиви в зоната на ЕКРХ при пациенти, получили 24 Gy в 3 фракции, без токсичност от степен 3/4.<sup>12</sup> *Ost et al.* докладват, че 68% от рецидивите се развиват в лимфни вериги на малка таз.<sup>13</sup> Въпросът е дали ниски дози 45-50 Gy, реализирани в тазови лимфни вериги при високорисков ПК, са достатъчни да контролират субклинични метастази. Обновените образни методи с  $^{68}\text{Ga}$  PSMA PET/КТ дават възможност за детектиране на олигометастази при пациенти с PSA под 0.1 ng/mL, кандидати за ЕКРХ (Фиг. 4).<sup>14</sup>

В ход са 8 проучвания (5 фаза II и 3 рандомизирани) с олигометастачен ПК до 5 метастази, едно от които сравнява ЕКРХ

# ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Таблица 1. Проучвания върху ЕКРХ при олигометастатичен ПК

Автор (г) *	Тип проучване	Лечение	Метастази критерий	Брой болни/лезии	Локализация	ЛТК	ПББ	ОП
Rades, et al. (2007)	Ретроспективно	Перкутанно ЛЛ	≤ 3 кости	103	Костни	93% на 6 мес., 66% на 3 год.	Няма данни	71% на 1 год., 54% на 3 год.
Jerezek-Fossa, et al. (2009)	Ретроспективно	ЕКРХ	Изолирани лимфни	14/14	Лимфни	100% на 18.6 мес.	Средна 12.7 мес.	Няма данни
Ahmed, et al. (2013)	Проспективно	ЕКРХ	≤ 5	17/21	Костни, лимфни и чердробни	100% на 6 мес.	100% на 6 мес., 40% на 1 год.	100% на 1 год.
Tabata, et al. (2012)	Ретроспективно	Перкутанно ЛЛ	≤ 5 прешлени	35/38	Костни	Няма данни	Без болка 64.8% на 1 год.	77.2% на 3 год.
Jerezek-Fossa, et al. (2012)	Ретроспективно	ЕКРХ CyberKnife	Единични лимфни или единични да-лечни	34/38	Локални рецидиви, костни и лимфни	88% на 16.9 мес.	42.6% на 30 мес.	Няма данни
Verkovic, et al. (2013)	Ретроспективно	ЕКРХ	≤ 3 костни	24/29	Костни	100% на 2 год.	72% на 1 год., 42% на 2 год.	Няма данни
Schick, et al. (2013)	Ретроспективно	Перкутанно ЛЛ	≤ 4	50/79	Костни лимфни и висцерални	Няма данни	Биохимична 54.5% на 3 год., клинична на 58.6% на 3 год.	91.7% на 3 год.
Miacevic, et al. (2013)	Проспективно CyberKnife	ЕКРХ	≤ 2	40/64	Костни	95.5% на 2 год.	Няма данни	75% на 17.5 мес.
Decaestecker, et al. (2014)	Проспективно	ЕКРХ	≤ 3 кости и лимфни	50/70	Костни и лимфни	100% на 2 год.	64% на 1 год., 35% на 2 год.	Няма данни
Ost, et al. (2016)	Ретроспективно	ЕКРХ	≤ 3	119/163	Костни, лимфни и висцерални	93% на 3 год., 92% на 5 год.	13% на 3 год., 15% на 5 год.	95% на 3 год., 88% на 5 год.

с активно наблюдение. Мултиинституционално проучване на 163 метастази при 119 болни (пог 3 лезии) с *de novo* ОМБ показва, че ЕКРХ е безопасен метод за контрол на олигометастази.<sup>15</sup>

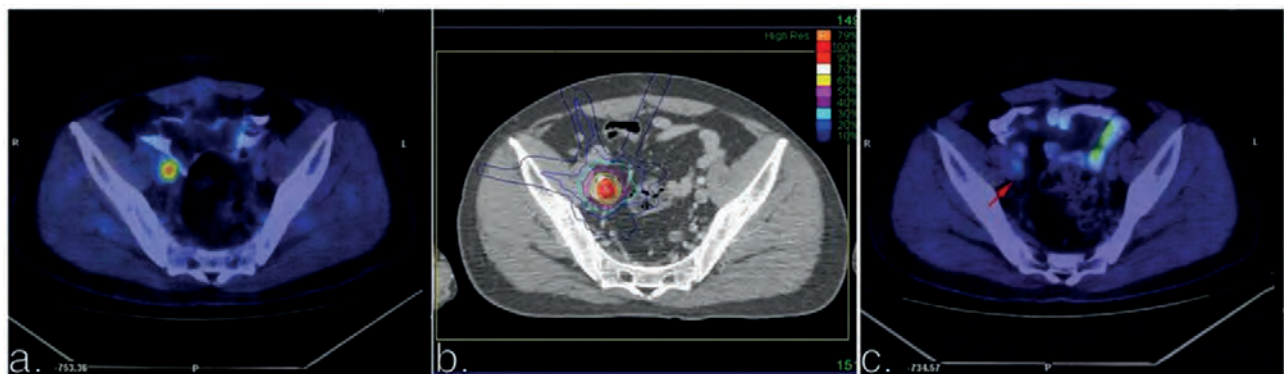
**Токсичност.** Данните за ЕКРХ са все още с недостатъчно дълго проследяване по отношение на показателите за ПББ, преживяемост без биохимичен рецидив (ПББР) и ОП, но съобщенията за токсичност са категорични, че методът е безопасен. В кохорта с 141 пациенти от 4 проучвания не се регистрира токсичност степен 3; ранна токсичност степен 1 е главно гастроеинтестинална (гадене) и се наблюдава в пог 20%.<sup>15</sup> При проследяване средно от 6-31 месеца се регистрира ЛТК над 95.5%.

**Лъчева техника.** Екстракраниалната радиохирургия стана възможна благодарение на прецизни радиационни технологии, комбинирани с методи за проследяване на облъчваните обеми в реално време. Мишената метастаза получава много висока доза, а само на няколко милиметра от нея здравите тъкани получават напълно безопасна доза (Фиг. 5). Планирането на лимфни метастази в таз е труден процес, улеснен от 4D-КТ, при който се демонстрира най-голямо (средно 3.8 mm) движение при дишане в краниока-

удална посока. Най-съвременните средства за визуализиране на движения на мишена по време на облъчване са адаптираното лечение с линеен ускорител, комбиниран с МРТ (Фиг. 6).<sup>16</sup>

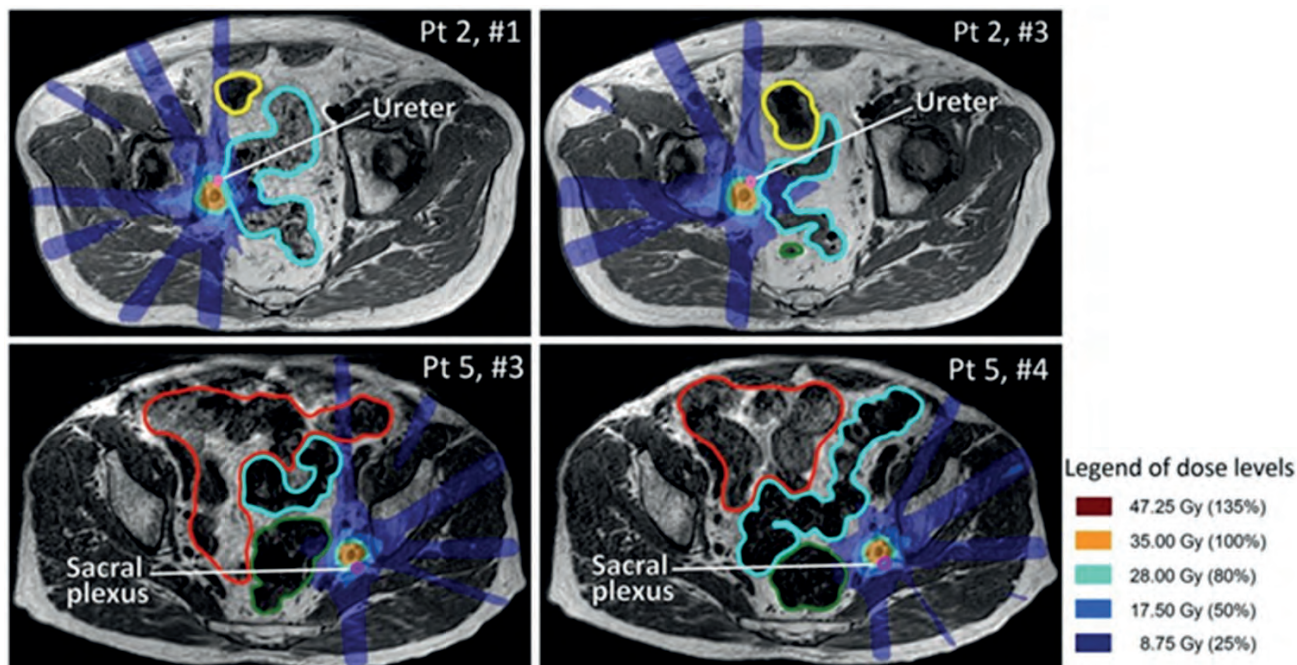
Все още липсват данни за оптимални дози и фракционирането им. Повечето публикации приемат за ПК стойности на  $\alpha/\beta$  – 1.5-4 Gy.<sup>8</sup> Биологично ефективната доза трябва да е над 100 Gy. При облъчване на кости и лимфни възли до 3 cm се препоръчват от 1 до 5 фракции според заобикалящите тумора нормални тъкани и органи с различен лъчев толеранс. С биологично еквивалентна доза над 100 Gy с една фракция от 18-24 Gy или с три фракции от 10-14 до 30-45 Gy се постига ЛТК до 80%.<sup>17</sup> Трябва да се има предвид, че единични дози над 19 Gy повишават риска от компресионни фрактури на прешлени (10% срещу 20-40%).<sup>18</sup> При повторно облъчване в таз се препоръчват 5 фракции до 30 Gy, а в гръбначен стълб – 2 до 5 фракции до 20-30 Gy.<sup>19</sup>

При облъчване на олигометастази в бял дроб се приемат стандартни дози за ЕКРХ на първичен ранен белодробен карцином. Спазват се ограничения за централно разположени лезии до 2 cm от бронхиалното дърво с 5 фракции до 48-55 Gy, а при перифер-



**Фигура 5.** (а) Единична лимфна метастаза в зоната на *a.v. iliacaе internaе dex*, установена чрез <sup>68</sup>Ga PSMA ПЕТ/КТ. (б) ЕКРХ с много стръмно снижение на дозата към околни здрави тъкани. (с) след 3 месеца не се наблюдава натрупване на <sup>68</sup>Ga PSMA ПЕТ/КТ (пълна метаболитна ремисия)





**Фигура 6.** ЕКРХ на лимфна метастаза в зона на а.в. *iliacae internae dex*. А. Лимфна метастаза получава максимална доза 50 Gy в 5 фракции (със зелено) В. Тъканите на 5 mm наоколо получават 30 Gy в 5 фракции; част от тънки черва в най-голяма близост получават максимално допустима доза под 5 Gy на фракция

ферни метастази – 3 фракции до 48-54 Gy.<sup>15</sup> При BED > 100 Gy се съобщава за ЛТК на 1-2-ра година до 90%.<sup>20</sup>

При чернодробни метастази стандартни локални методи са радиорефрентна аблация и хирургия. За ЕКРХ се препоръчват 3 фракции до 45-50 Gy.<sup>21</sup> Облъчването е стереотактично и може да се проведе на кибер-нож или на специализиран линеен ускорител с микро-многолистен колиматор и възможности за образно ръководене с маркери или с възможност за изобразяване на меки тъкани (СВСТ).<sup>22</sup>

### Локално лечение със или без системно лечение

Систематичен анализ и обширен обзор на 5 проучвания (2 ретроспективни и три проспективни) върху над 10000 пациенти показват голяма статистически значима разлика в ПБП и ОП при извършване на ЕКРХ към системно лечение при олигоме-

тастатичен ПК.<sup>4</sup> Систематичен анализ обсъжда както синхронно, така и метакронно развиваща се ОМБ. Пациенти само с лимфни метастази след контролиран първичен тумор са включени в 11 проучвания с извод, че ЕКРХ е удачна стратегия и може да отложи прилагането на системно лечение.<sup>20</sup>

Нарастващият брой проспективни проучвания събират резултати, поддържащи или отричащи добавяне на системно лечение към ЕКРХ (Табл. 2). В проучване на Southwest Oncology Group, включващо самостоятелна ЕКРХ или комбинирана със системно лечение, или РП, пациентите с ≤ 4 метастази получават локално лечение.<sup>23</sup> В проучване STOMP е включено рамо за локално лечение. Изпитване ORIOLE 2016<sup>24</sup> е при пациенти с хормоночувствителен олигометастатичен ПК след радикална простатектомия или ЛЛ, с ≤ 3 безсимптомни метастази (с размер ≤ 5.0 cm) и време за удвояване на PSA < 15 месеца. Използват се <sup>18</sup>F-DCFPyL ПЕТ/

КТ и плеяда молекулярни маркери за оценка на биологични и имунологични промени, индуцирани от ЕКРХ. Резултати на проучване STOMP показват, че 19% (6 of 31) от случаите, оставени на наблюдение, не налагат включване на андроген-потискаща терапия (АПТ) след проследяване от 3 години, а 39% (12 от 31) от болните, провели ЕКРХ, избягват включването ѝ.<sup>25</sup> Хетерогенността на ОМБ се потвърждава от същото изследване, където 55% от пациентите, оставени на наблюдение, и 61% от третираните с ЕКРХ развиват полиметастатична прогресия.<sup>25</sup> Това подчертава необходимостта да се включват биологични маркери в подобни проучвания, за да стратифицират предиктивно биологичната разновидност.

Предстои да се изясни дали добавяне на аблативно лечение към първичния тумор и регионалните му метастази или към всички обхванати области има отношение към терапията. Максималното туморно редуциране може би намалява потенциала за допълнително дисеминиране от налични лезии<sup>19</sup> или повишава чувствителността към системно лечение съгласно хипотезата на *Norton-Simon*<sup>26</sup>. От друга страна, актуален е въпросът дали оставянето на туморни обем стимулира т.нар. абскопален ефект и с това обуславя полза от добавяне на чекпойнт инхибитори или едновременно приложение на ЛЛ и имунотерапия.<sup>27</sup>

Съществуват доводи срещу необходимостта за каквато и да е първоначална терапия, насочена към метастази, защото добавяне на системно лечение с *docetaxel* или *abiraterone acetate* (проучване STAMPEDE)<sup>29</sup> може би елиминира резистентните субпопулации и предпазва дисеминирането на метастази.

## Изводи

Необходим е мултидисциплинарен подход за прилагане на оперативно, лъчево и системно лечение, самостоятелно или в комбинация, за подобряване на лечебните резултати. Събраните литературни данни показват, че локална монотерапия, насочена към метастази, е безопасна при пациенти с ОМБ. Липсват достатъчно данни, за да се докаже дали тя е достатъчна при пациент с метастазирала болест. В ход са рандомизирани проучвания, сравняващи тези методи със системно лечение (АПТ, химиотерапия, имунотерапия), и с включване на нови образни методи и молекулярно-генетични маркери за селектиране на пациенти, подходящи за самостоятелно или комбинирано третиране. Очертава се, че терапията на ОМБ при ПК остава голямо предизвикателство пред клиничната онкология през следващата декада.

Таблица 2. Проучвания в ход, съчетаващи хирургия, екстракраниална радиохирургия, системно хормонално и/или химиотерапия/имунотерапия

Проучване	Номер	Определение за ОМБ	Дизайн	Състояние	Рамена
John Hopkins Univ <sup>23</sup>	NCT02680586	≤ 3 безсимптомни костни и мекотъканни ≤ 5 cm	рандомизирано фаза II	активно	1/наблюдение; 2/ЕКРХ
Fudan Univ Shanghai Cancer Center <sup>29</sup>	NCT027426625	≤ 5 костни и лимфни метастази само <i>de novo</i>	рандомизирано фаза II	активно	1/само АПТ; 2/АПТ + РП или ЛЛ

## ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Проучване	Номер	Определение за ОМБ	Дизайн	Състояние	Рамена
USCF Hellen Diller Family CC <sup>30</sup>	NCT023007732	≤ 4 костни и лимфни метастази, само <i>de novo</i>	рандомизирано фаза II	активно	1/АПТ + <i> pembrolizumab</i> , последвани от ЕКРХ на простата; 2/АПТ с интрауморен TL69 и <i> pembrolizumab</i> , последвани от ЕКРХ на простата
Univ Texas MD Anderson CC <sup>31</sup>	NCT03678025	≤ 4 екстракраниални метастази, само <i>de novo</i>	рандомизирано фаза III	активно	1/стандартно системно лечение; 2/стандартно системно лечение с РП или ЛЛ на простата; всички получават ЕКРХ на метастази
UH Ghent <sup>32</sup>	NCT03569241	≤ 3 лимфни метастази в таз, олигорецидив	рандомизирано фаза II/III	активно	1/локална терапия, насочена към метастази – хирургия или ЕКРХ с 6-месечна АПТ; 2/ локална терапия, насочена към метастази – хирургия или ЕКРХ с 6-месечна АПТ и ЛЛ на тазови лимфни басени
Royal Marsden Hospital <sup>25</sup>	NCT022759783	≤ 3 екстракраниални метастази, максимум в 2 органа (простата, гърба и бял дроб)	рандомизирано фаза II/III	активно	1/стандартно лечение според експерт; 2/ЕКРХ и наблюдение

### ЛИТЕРАТУРА

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995; 13 (1): 8-10
- Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 8491-8524
- Foster C, Weichselbaum R, Pitroda S. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer* 2019; 125: 340-352
- Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73: 178-211
- Sanda M, Cadeddu J, Kirkby E, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended approaches and details of specific care options. *J Urol* 2018; 199: 990-997
- Park HJ, Griffin RJ, Hui S, et al. Radiation-induced vascular damage in tumors: Implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* 2012; 177: 311-327
- Vogelius I, Bentzen S. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: Bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (1): 89-94
- Kyo KC, Dasgupta P. Treatment of oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: A comprehensive review. *Yonsei Med J* 2018; 59 (5): 567-579
- De Bruycker A, Lambert B, Claeys T, et al. Prevalence and prognosis of low-volume, oligorecurrent, hormone-sensitive prostate cancer amenable to lesion ablative therapy. *BJU Int* 2017; 120: 815-821

11. Ponti E, Lancia A, Ost P, et al. Exploring all avenues for radiotherapy in oligorecurrent prostate cancer disease limited to lymph nodes: A systematic review of the role of stereotactic body radiotherapy. *Eur Urol Focus* 2017; 3 (6): 538-544
12. Jerezek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer: Single institution series of 94 consecutive patients and 124 lymph nodes. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15 (4): e623-e632
13. Ost P, Jerezek-Fossa BA, Van A, et al. Pattern of progression after stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer nodal recurrences. *N Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28 (9): e115-120
14. Calais J, Czernin J, Cao, et al. Ga-PSMA-11 PET/CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy in 270 patients with a PSA level of less than 1.0 ng/ml: Impact on salvage radiotherapy planning. *J Nucl Med* 2018; 59 (2): 230-237
15. Winkel D, Bol GL, Kroon PS, et al. Adaptive radiotherapy: The Elekta Unity MR-linac concept. *Clini Trans Rad Oncol* 2019; doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.04.001>
16. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, et al. Novel insights into the management of oligometastatic prostate cancer: a comprehensive review. *Eur Urol Oncol* 2019; 2 (2): 174-188
17. Sahgal A, Atenafu EG, Chao S, et al. Vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiotherapy: A multi-institutional analysis with a focus on radiation dose and the spinal instability neoplastic score. *J Clin Oncol* 2013; 31 (27): 3426-3431
18. Mantel F, Flentje M, Guckenberger M. Stereotactic body radiation therapy in the re-irradiation situation – A review. *Radiat Oncol* 2013; 8 (7): e597-605
19. Siva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010; 5 (7): 1091-1099
20. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: A review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (3): 1047-1057
21. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 67: 852-863
22. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 446-453
23. Hong MK, Macintyre G, Wedge DC, et al. Tracking the origins and drivers of subclonal metastatic expansion in prostate cancer [serial online]. *Nat Commun* 2015; 6: 6605
24. Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic prostate cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>. Accessed October 8, 2018
25. Stereotactic body radiation for prostate oligometastases (ORIOLE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02680587>. Accessed July 31, 2018
26. Conventional care versus radioablation (stereotactic body radiotherapy) for extracranial oligometastases (CORE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759783>. Accessed October 8, 2018.
27. Norton L, Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 163-169
28. Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 365-379
29. James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “docetaxel era”: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRCPR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; 67: 1028-1038
30. Androgen deprivation therapy or androgen deprivation therapy plus definitive treatment (radiation or surgery). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742675>. Accessed July 31, 2018
31. Pembrolizumab in combination with intratumoral SD-101 therapy. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03007732>. Accessed July 31, 2018
32. Standard systemic therapy with or without definitive treatment in treating participants with metastatic prostate cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678025>. Accessed October 8, 2018
33. PEACE V: Salvage treatment of oligorecurrent nodal prostate cancer metastases (STORM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569241>. Accessed October 8, 2018

////////////////////////////////////  
**PARP-ИХИБИЦИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН  
КАРЦИНОМ – БИОЛОГИЧНА ОБОСНОВКА И  
ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ**  
////////////////////////////////////

**д-р Желязко Арабаджиев**

Аджибагем Сити Клиник *Токуда* болница – София



# PARP-ИНХИБИЦИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ – БИОЛОГИЧНА ОБОСНОВКА И ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНОСТ

д-р Желязко Арабаджиев

Аджибадем Сити Клиник Токуда болница – София

## ОБЗОР

Напредъкът в технологиите за ДНК-секвениране създава голям обем от информация за геномния профил на простатния карцином (ПК). Досега се смяташе, че *BRCA1* и *BRCA2* се асоциират само с много малък процент от ПК. Благодарение на съвременните геномни анализи се установи, че герминативните и соматични инактивиращи мутации в *BRCA1* и *BRCA2* или други гени, участващи в пътищата на хомоложна рекомбинация (ХР) на репарация на ДНК, представляват съвкупно около 20-25% случаите на авансирал ПК. Терапевтичният подход с използване на синтетичното летално действие на инхибиторите на *poly(ADP-ribose) polymerase* е намерил приложение при *BRCA*-мутирани и ХР-дефицитни варианти на ПК и е изследван в множество клинични изпитвания. Тази статия разглежда биологичната обосновка и съвременните разбирания за терапевтичния ефект на PARP-инхибицията и значението на мутациите в ДНК-репарацията при ПК.

## Увод

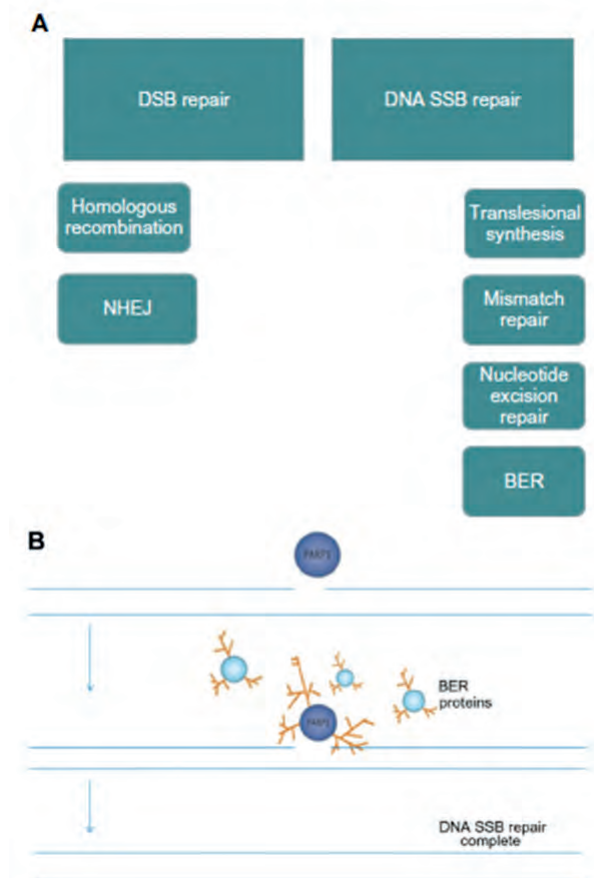
ДНК в човешките клетки по всяко време и постоянно е подложена на увреди. Ако е налице недостатъчно поправка на тези нарушения, стабилността на генома е компрометирана, което може да допринесе за възникване на тумори. Повреди могат да възникнат ендегенно (поради спонтанна хидролиза на основи или реакция с ДНК с естествено срещащи се кислородни радикали или алкилиращи агенти) или могат да бъдат индуцирани от екзогенни агенти (напр. радиация и токсини). За да защитят

целостта на генома, клетките са разработили механизми за разпознаване и поправяне на щетите, включвайки няколко механизма, често допълващи и припокриващи се. Различни форми на увреждане на ДНК предизвикват отговор от различни клонове на тази сложна система. Основно работният процес е следният: когато се открият геномни различия, контролните точки на клетъчния цикъл се активират, за да го задържат и да позволява на клетъчните механизми да поправят ДНК-увредата. Ако тази поправка е успешна, клетката може да продължи в нор-

малния си цикъл на развитие, ако не се активират механизми на програмирана клетъчна смърт. Ако механизмите за поправка на ДНК-увредите са нефункционални, възниква геномна нестабилност, която е в основата на канцерогенезата. Когато увреждането е ограничено до една от ДНК-веригите (едноверижни прекъсвания или базови модификации), могат да бъдат използвани различни механизми за поправка.

### PARP-поли(ADP-рибоза) полимераза

Изясняването на функциите на полиензимите (аденозин дифосфат [ADP]) на рибозополимераза (PARP) в репарация на ДНК, наред с други неща, доведе до изследване на специфични инхибитори на PARP в раковите терапевтични режими. PARP-протеините са семейство от 17 ензима, участващи в широк спектър от клетъчни функции, включително ДНК-транскрипция, отговор на ДНК-увреждане, поддържане на геномна стабилност, регулация на клетъчния цикъл и клетъчна смърт.<sup>1</sup> PARP-ензимите са подгрупа на ADP-рибозилтрансферази (ARTs), които прехвърлят ADP-рибозни единици от никотинамид аденин динуклеотид (NAD<sup>+</sup>) молекули, за да образуват полимери на единици ADP-рибоза (PAR). Те се свързват ковалентно със странични вериги на специфични аминокиселинни остатъци на акцепторни протеини, включително самия PARP-1. PARP-1 е най-разпространеният и най-добре характеризираният протеин от тази група. В онкологията основен интерес е ролята на PARP-1 в поправката на едноверижни ДНК-прекъсвания (SSBs) чрез основния път на изрязване (BER). PARP-1 разпознава и се свързва с места на SSBs (Фиг. 1). Не всички PARP-ензими са напълно изследвани, но е доказано, че някои от тях катализират моно-ADP-рибозилирането и по този начин не отговарят на дефиницията на полимераза.<sup>1</sup>



**Фигура 1:** (А) ДНК-репарация; (В) процес на PARylation. В анти туморни терапевтични средства натрупване на SSBs с инхибиране на PARP води до развитие на двойноверижни ДНК-прекъсвания (DSBs), които изискват поправка чрез хомоложна рекомбинация (HR), за да позволи на клетка да оцелее<sup>3</sup>; PARP също е показано, че участва в DSB-пътницата за поправка (Фиг. 2)

Следователно има мнения за преразглеждане на номенклатурата на PARP-ензимите за по-точно отразяване на тези различия.<sup>2</sup>

Голяма част от развитието на PARP-инхибитори (PARPi) е фокусирано върху карциномни заболявания, свързани с мутация на гени, корелиращи с карцином на гърда – BRCA1 и BRCA2. Те са протеини, неразделна част от пътя на репарация чрез хомоложна рекомбинация (HR).<sup>4</sup> Носителите на BRCA-мутация имат един функционално активен BRCA-ген (индивиди без мутация имат две





но изпитване на *niraparib*, докладвано през 2013 г., доказва връзка между загубата на PTEN-експресия и отговора към лечение.<sup>12</sup> Като цяло, *niraparib* показва добра поносимост, както е наблюдавано при пациенти с овариален карцином: клиничен отговор е постигнат както при носители на мутация на *BRCA* (50% CBR), така и при спорадични (*BRCA* „div“ тип) карциномни заболявания. Изненадващо молекулни дефекти, като загуба на PTEN или пренареждане на гена на ETS, често срещани при кастрация-резистентен ПК (КРПК), не корелират с мерките за антитуморна активност в това фаза I проучване.<sup>12</sup> Възможно е туморните клетки да съдържат други дефекти на HR като *ATM*, *CHEK2* и *FANCI*.<sup>13, 14</sup> По отношение на пациенти с метастатичен КРПК няколко носители на *gBRCA1/2*-мутация са включени в унициални клинични проучвания с *olaparib* и показват много добър клиничен отговор.

По отношение на ДНК-репарационните гени изследването на *SU2C-PCF* идентифицира инактивиране на ключови ДНК-репарационни гени в около 23% от случаите, включително HR-медирувани възстановителни гени (най-често *BRCA2* и *ATM*) и гени за възстановяване на несъответствие (MMR) (*MLH1*, *MSH2*). Други механизми за възстановяване на ДНК също могат да бъдат засегнати поради известни влияния на AR при нехомоложното свързване (NHEJ) и евентуално аберации в нуклеотид-ексцизионната поправка (NER) и основната ексцизионна поправка (BER).

Хетерогенността на тумора представлява предизвикателство за геномна стратификация на ПК. Няколко изследвания са наблюдавали по-висока степен на хетерогенност в първични тумори на простатата, отколкото в напреднало заболяване.<sup>15-17</sup> Това вероятно е свързано с два фактора: (1) недостатъци в метастатичния процес, които ограничават метастатичното раз-

пространение и растеж; (2) капацитета на метастатични туморни клетки, които да се разпространят извън първичния тумор, и (3) подбор на резистентни клонове, подтиквани от приложено лечение. Промените в ДНК-репарационните гени се свързват с повишена мутационна тежест и може да генерират повишена хетерогенност; необходими са специфични изследвания, насочени към въздействие на геномната нестабилност върху лечението.

Във фаза II клинично изпитване, включващо 298 носители на *gBRCA1/2*-мутация с различен вид карциноми, 8 от пациентите са с мКРПК, един пациент е с мутация в *BRCA1* и 7 са с мутация в *BRCA2*.<sup>20</sup> Половината от тези пациенти (4/8) имат частичен радиологичен отговор (PR), средната продължителност на преживяемост без прогресия (ПБП) за всички 8 пациента е 7.0 месеца, като двама от пациентите са отговор по-вече от една година. Трябва да се отбележи, че половината от болните имат предходна линия на лечение с платина-базирана химиотерапия, преди да получат *olaparib*. В съответствие с данните се предполага някаква степен на вторична кръстосана резистентност<sup>21</sup>; само една четвърт от пациентите, лекувани с платина, са отговорили на лечение с *olaparib* в сравнение с останалите, които са били платина-наивни.

Съществуват и други PARPi, включени в клинични изпитвания при пациенти с ПК, носители на *gBRCA1/2*-мутации. Преклинични проучвания на BMN673 (Biomarin/Medivation) показват висока активност при инхибиране на PARP<sup>22</sup> и туморен отговор се демонстрира и при носители на *gBRCA1/2*-мутация във фаза I клинично изпитване.<sup>23</sup> *Rucaparib* (AG-014699/CO-338, Pfizer/Clovis Oncology) и *veliparib* (ABT-888, Abbott Laboratories) са разработени до момента в комбинация с химиотерапия или други таргетни средства.<sup>24, 25</sup>

## PARP-ИХИБИЦИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Антитуморната активност на PARPi, като самостоятелни медикаменти за лечение при пациенти с *gBRCA1/2*-мутация, е изследвана в две клинични проучвания. В първото се изследва активността на *niraparib* (МК-4827, Merck/Tesaro) при пациенти с КРПК; 18 от болните са получили *niraparib* в доза 300 mg дневно. Данните показват, че един от пациентите е с регистриран спад в стойността на PSA с повече от 50% в продължение на 10-месечно лечение<sup>19</sup>, а още трима имат значително понижение в броя на циркулиращи туморни клетки (СТС) за повече от 6 месеца. Проучването не е намерило връзка между отговор към лечение и експресия на PTEN или ERG.

Наскоро са публикувани данни от първи етап на фаза II клинично изпитване на *olaparib* при пациенти с КРПК, увеличавайки интереса в развитието на PARPi като лечение при това заболяване. Проучване TOPARP, проведено във Великобритания, цели да тества антитуморната активност на *olaparib* при пациенти с КРПК (без да е известна *gBRCA1/2*-мутация)<sup>24</sup>; първична крайна цел на проучване е процент на отговор (RR), използвайки радиологични критерии RECIST 1.1 и/или снижение на PSA > 50%, и/или промяна в броя на СТС от лош (> 5 СТС/7.5 ml кръв) до позитивен прогностичен профил (< 5 СТС/7.5 ml кръв), потвърдени в най-малко две отчитания през 4 седмици; вторични крайни цели на проучването са ПБП и ОП. Отговор към *olaparib* е оценен при 49/50 от пациентите, получили поне една доза от *docetaxel*, последван от *abiraterone acetate* и/или *enzalutamide*. Резултатите показват, че 58% от пациентите прогресират на фона на *cabazitaxel*, преди да участват в проучването. От 49 пациенти 16 са изпълнили поне един от критериите за отговор, като 11 от тях са с намаление на PSA с > 50%, а 6 са с частичен радиологичен отговор. Наблюдаваната антитумор-

на активност е силно свързана с наличие на мутации или хомозиготни делеции в гени за възстановяване на ДНК, оценени чрез методи на секвениране от ново поколение (NGS) при взимане на биопсии в началото на проучването. Установено е, че 7 пациенти имат биалелна загуба на *BRCA2* или чрез соматична, или герминативна мутация, или делеция, като всичките 7 отговарят на проведеното лечение. При 5 случая са открити мутации във функцията на ATM, като 4 от тях са отговорили на *olaparib*, включително пациенти със соматични или герминативни мутации, и двама пациенти с мутация в единичния алел на ATM-киназия гомейн, без доказателства за биалелна загуба. От друга страна, 4 случая с биалелни събития в други гени, участващи в отговора към увреждане на ДНК, включително *PALB2*, *FANCA* и *BRCA1*, показват полза преди всичко с продължително действие в промяната на СТС. Спрямо геномните анализи само 2 от пациентите, отговорили на лечение с *olaparib*, не са имали дефекти с ДНК-репарационни гени. Наблюдавани са няколко по-продължителни отговора към лечението, като 4 от пациентите са достигнали полза от повече от една година. Пациенти с установени дефекти в ДНК-репарационни гени показват подобрена ОП и ПБП след започване на лечението.

Обещаващите резултати в този първи етап на проучване TOPARP е довело до започване на второ проучване (TOPARP-V), включващо пациенти с установени аберации в ДНК-репарационни гени. Целите са да се потвърди антитуморната активност, наблюдавана при пациенти с най-чести мутации (*BRCA2*, *ATM*), и да се съберат данни за чувствителността към *olaparib* при пациенти с мутации или делеции в по-рядко срещани гени. Профилът на поносимост на PARPi е лесно контролиран, като най-често срещани събития са анемия, тромбоцитопения, умора и гастроинтестинална ток-

сичност (предимно гадене). В изследване TOPARP-A най-често срещани нежелани събития от степен 3 са анемия (20%) и умора (12%); гастроинтестиналната токсичност е с по-малко значение в сравнение с проучвания при овариален карцинома.<sup>24</sup> Хематологичната токсичност и умората са също дозо-лимитиращи събития, определящи препоръчителни дози и за групи PARPi като VMN 673 и *niraparib*.<sup>22</sup>

И в други проучвания също се оценяват PARPi в комбинация с други лекарства. Най-честата стратегия е да се комбинират с агенти, нарушаващи целостта на ДНК-молекулата, най-вече химиотерапевтици, за да се постигне синергичен ефект за блокиране на отговора към ДНК-увреждането, постигнато от химиотерапията. В изпитване с *veliparib* и алкилиращ агент *temozolomide*<sup>25</sup> 2 от 26 от пациентите показват снижение на PSA с > 30%, а степента на анемия и тромбцитопения степен 3-4 е съответно 15% и 23%. Хематологичната токсичност остава най-голяма пречка при комбинирана терапия на PARPi плюс платина-базирана химиотерапия.

Могат да представляват интерес проучвания, съчетаващи PARPi с AR-таргетиращи агенти, на базата на кръстосано регулиране на двата пътя и централна роля на хормоналната терапия при ПК. Предварителните резултати на рандомизирани проучвания с *veliparib* и *abiraterone acetate* показват, че 27% от пациентите имат аберации в ДНК-репарационни гени, като тази група пациенти показват по-голям процент на отговор към комбинацията.<sup>18</sup> В друго проучване е изследвана ползата на *olaparib* в самостоятелна употреба, сравнено с комбинация на *olaparib* с *abiraterone acetate* при мКРПК, независимо от статуса на *BRCA* (D081DC0008); от 142 рандомизирани пациенти 71 са определени да получават *olaparib* и *abiraterone acetate*, а останалите 71 – пла-

цебо и *abiraterone acetate*. Финалният анализ е проведен към 22 септември 2017 г.; медината на радиологична ПБП е 13.8 плацебо и *abiraterone acetate* (HR 0.65; 95%CI 0.44-0.97,  $p = 0.034$ ). Изводът от проучването, е че *olaparib* в комбинация с *abiraterone acetate* е предоставил допълнителна клинична полза за мъжете с КРПК в сравнение с монотерапия с *abiraterone acetate*. В комбинираното рамо обаче е наблюдавана по-висока честота на сериозни нежелани лекарствени реакции.<sup>26</sup>

## ЛИТЕРАТУРА

1. Vyas S, Matic I, Uchima L, et al. Family-wide analysis of poly(ADPribose) polymerase activity. *Nat Commun* 2014; 5: 4426
2. Hottiger MO, Hassa PO, Lüscher B, et al. Toward a unified nomenclature for mammalian ADP-ribosyltransferases. *Trends Biochem Sci* 2010; 35 (4): 208-219
3. Michels J, Vitale I, Saparbaev M, et al. Predictive biomarkers for cancer therapy with PARP inhibitors. *Oncogene* 2014; 33 (30): 3894-3907
4. Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434 (7035): 917-921
5. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. Specific killing of BRCA2deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* 2005; 434 (7035): 913-917
6. Bridges CB. The origin of variation. *Amer Nat* 1922; 56 (642): 51-63
7. Shaw HM, Hall M. Emerging treatment options for recurrent ovarian cancer: the potential role of olaparib. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1197-1206
8. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (5): 1117-1130
9. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2007; 96 (1): 11-15
10. Murai J, Huang SY, Das BB, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72 (21): 5588-5599

## PARP-ИХИБИЦИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

---

11. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361 (2): 123-134
12. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (9): 882-892
13. Dong X, Wang L, Taniguchi K, et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003; 72 (2): 270-280
14. Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *Eur Urol* 2013; 63 (5): 920-926
15. Kumar A, Coleman I, Morrissey C, et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2016; 22: 369-378
16. Beltran H, Prandi D, Mosquera JM, et al. Divergent clonal evolution of castration-resistant neuroendocrine prostate cancer. *Nat Med* 2016; 22: 298-305
17. Gundem G, Van Loo P, Kremeyer B, et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015; 520: 353-357
18. Hussain M, Daignault S, Twardowski P, et al. Co-targeting androgen receptor (AR) and DNA repair: a randomized ETS gene fusion stratified trial of abiraterone + prednisone (Abi) +/- the PARP1 inhibitor veliparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) (NCI9012). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl): 5010
19. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2013; 2045: 1-11
20. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 244-250
21. Fong PC, Yap T, Boss DS, et al. Poly(ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2512-2519
22. Shen Y, Rehman FL, Feng Y, et al. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 5003-5015
23. de Bono JS, Mina L, Gonzalez M, et al. First-in-human trial of novel oral PARP inhibitor BMN 673 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2013; 31 (Suppl): 2580
24. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1697-708
25. Mateo J, Moreno V, Gupta A, et al. An adaptive study to determine the optimal dose of the tablet formulation of the PARP inhibitor olaparib. *Target Oncol* 2016; 11: 401-415
26. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (7): 975-986



////////////////////////////////////

**ТАРГЕТНА РАДИОНУКЛИДНА МЕТАБОЛИТНА  
ТЕРАПИЯ ПРИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ ОТ  
ПРОСТАТАТЕН КАРЦИНОМ**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Елена Пиперкова, гмн<sup>1</sup>  
проф. д-р Соня Сергиева, гм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО – София  
<sup>2</sup>Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ София град





# ТАРГЕТНА РАДИОНУКЛИДНА МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ ПРИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ ОТ ПРОСТАТАТЕН КАРЦИНОМ

проф. д-р Елена Пиперкова, гмн<sup>1</sup>  
проф. д-р Соня Сергиева, гмн<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по нуклеарна медицина, УСБАЛО – София

<sup>2</sup>Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ София град

## ОБЗОР

В статията са представени радиофармацевтични препарати (РФП), прилагани клинично за метаболитна радионуклидна терапия (МРНТ) за преодоляване на рефрактерна хронична болка при метастатична костна болест от простатен карцином (ПК), неповлияваща се от конвенционална лекарствена терапия. Днес се прилагат РФП с чиста  $\alpha$ - или  $\beta$ -корпусколярна емисию ( $^{223}\text{Ra-dichloride}$  и  $^{89}\text{Sr-chloride}$ ) или такива, които отделят и  $\gamma$  (гама)-фотонно лъчение ( $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  и  $^{186}\text{Re-HEDP}$ ).  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  и  $^{186}\text{Re-HEDP}$ , освен терапевтичен обезболяващ ефект, позволяват и таргетно изобразяване на локализацията на терапевтичното им действие в костните метастази, което е и предиктор на ефект от лечението. Планирането и оценяването на ефекта от МРНТ с  $^{223}\text{Ra-dichloride}$  или  $^{89}\text{Sr-chloride}$  се осъществява с  $^{99\text{m}}\text{Tc-biphosphate}$ , най-често с  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  (Methylene-diphosphonate) с планарна цялостелна костна сцинтиграфия (ЦКС) или разширена с хибридно СPECT/CT-сканиране. Радионуклидната метаболитна терапия при резистентна хронична костна болка се прилага според алгоритъма на националния стандарт и European Nuclear Medicine Guideline. Терапевтичният отговор от  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{89}\text{Sr-chloride}$  и  $^{186}\text{Re-HEDP}$  е средно 70%, а при включване на комплексна терапия достига до 74-80%. При около 27% от пациентите се регистрира пълен терапевтичен отговор. Прилагане на първия алфа-емитор  $^{223}\text{Ra-dichloride}$  позволява дефинитивно лечение на метастатична костна болест до 93% от проследените пациенти.

## Увод

Простатният карцином (ПК) е социално-значимо онкологично заболяване, на второ място по честота при мъжете, с бързо нара-

стване на броя на заболяли във все по-млада възраст.<sup>1</sup> През 2018 г. в света са диагностицирани 1.3 милиона мъже с ПК, на първо място по честота в САЩ и на трето – в страните

от Европейски съюз. У нас новозаболените за една година, според данни от Националния раков регистър, са 2403 мъже, а починалите са 979, т.е. 27 на 100 000 души.<sup>2</sup> Най-често заболяването се открива в стадий II (45.6%) и в III-IV (26.5%). В 82% от нелекуваните болни развиват костни метастази. Над 90% от пациентите с локално авансирал ПК също се изясняват костни метастази в различни етапи на дългосрочното проследяване. Въпреки скрининговите мероприятия при мъже над 50-годишна възраст, болки в костите са първи симптоми, водещи пациента при лекар, с последващо откриване на костни метастази от безсимптомно протичащ ПК. При поява на костни метастази болните изпитват хронична болка, която е най-честа причина за ограничение на движенията, неработоспособност и рязко влошаване на качеството на живот (КнЖ) и прогнозата.<sup>3</sup> При метастатичен ПК (МПК), наред с комплексно хормонално лечение, рефрактерната хронична костна болка налага осигуряване на адекватно палиативно третиране с цел утвърждаване на преживяемостта и подобряване на КнЖ.<sup>4</sup> Прилагане на таргетно лъчелечение (ЛЛ) на кости с риск от патологични фрактури, както и лекарствена остеомодулираща терапия, имат ограничения, особено при кастрация-рефрактерен ПК (КРПК). Това налага разширение на терапевтичната схема с метаболитна радионуклидна терапия (МРНТ), контролираща болката и осигуряваща по-добро движение, КнЖ и преживяемост.<sup>5-7</sup>

### Радиофармацевтични препарати за рефрактерна костна болка

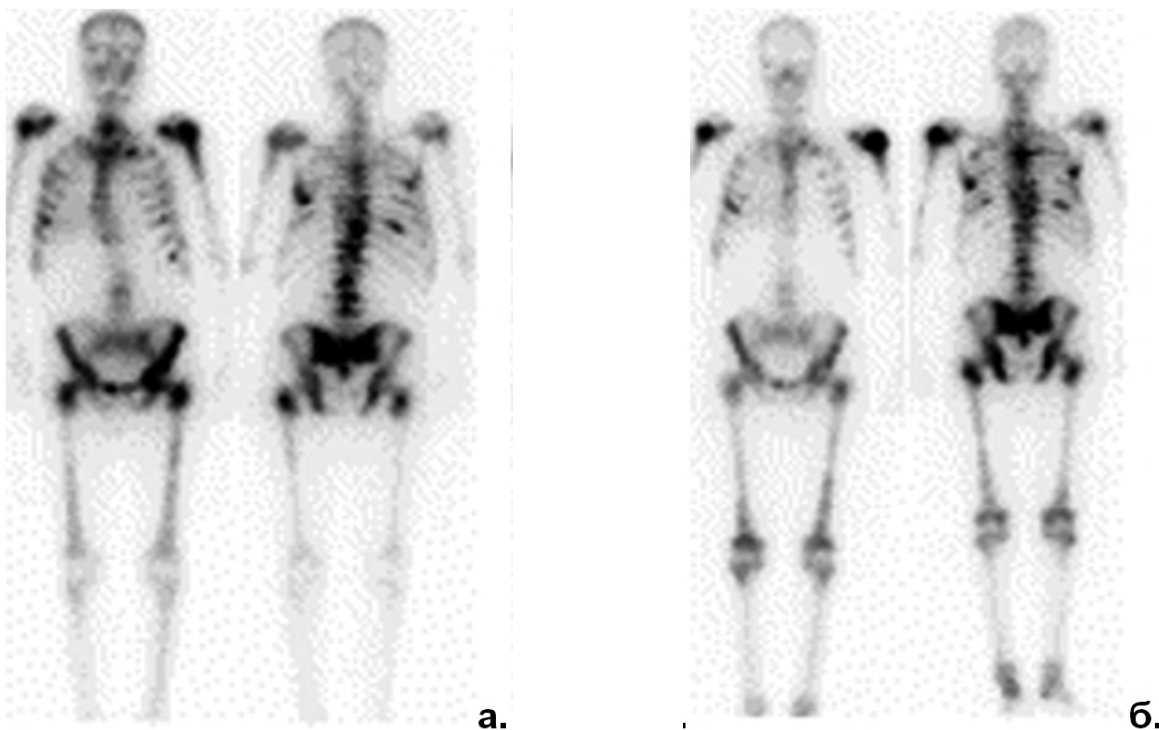
С развитие на високите технологии непрекъснато се произвеждат все по-нови и по-специфични радиофармацевтици, с по-ниска токсичност, с по-ниско лъчево натоварване на критични органи и околни здрави тъкани

и с все по-висока ефективност за контрол на костнометастатичната болка. Изместващи широко прилагания от 50-те години на миналия век  $^{32}\text{P}$ -orthophosphate. При метастатичен КРПК (МКРПК) днес се прилага МРНТ с чиста  $\alpha$  (алфа)- или  $\beta$  (бета)-корпусколярна емисию.<sup>8</sup> Първият алфа-емитор, който се прилага за дефинитивна терапия на рефрактерна костна болка, е  $^{223}\text{Ra-dichloride}$  с комерсиална форма *Xofigo*<sup>9</sup>, а в експериментални условия вече започва лечение със  $^{177}\text{Lu}$  и  $^{225}\text{Ac}$ .<sup>10, 11</sup> Широко прилаган за палиативна обезболяваща терапия е чистият бета-емитор  $^{89}\text{Sr-chloride}$  с комерсиална форма *Metastron*.<sup>12</sup>

Планирането и контролът на РНМТ с  $\alpha$ - или  $\beta$ -радиофармацевтици се извършва основно с целотелесна костна сцинтиграфия, разширена при необходимост с хибридна СPECT/CT на аксиален скелет или само на избрани зони, след еднократно венозно инжектиране на  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$  (Methylenediphosphonate).<sup>13</sup> При случаи с едновременно метастатично засягане на кости, лимфни възли и висцерални органи се извършва PET/КТ изследване с  $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ ,  $^{18\text{F}}/^{11\text{C}}$ -choline или  $^{68}\text{Ga-PSMA}$ .<sup>1</sup>

Някои високоефективни радиофармацевтици, освен алфа- или бета-емисию, отделят и  $\gamma$  (гама-фотонно) лъчение. Такива са  $^{153}\text{Sm-lexidronam EDTMP}$  ( $\beta + \gamma$ ) в комерсиална форма *Quadrimed* или по-рядко прилаганият  $^{186}\text{Re-HEDP}$ . По литературни данни  $^{153}\text{Sm}$  показва по-успешно преодоляване на костна болка и по-висока степен на толерантност към усложнения. Този тип радиофармацевтици, освен обезболяващ ефект, позволяват и таргетно изобразяване на локализацията на терапевтичното им действие в костни метастази, прогнозирайки ефекта от лечението (*Фиг. 1*). На *Табл. 1* са представени радиофармацевтици за метаболитна терапия и някои техни физически характеристики, които определят размера, дозите и схемите на клиничното им приложение.

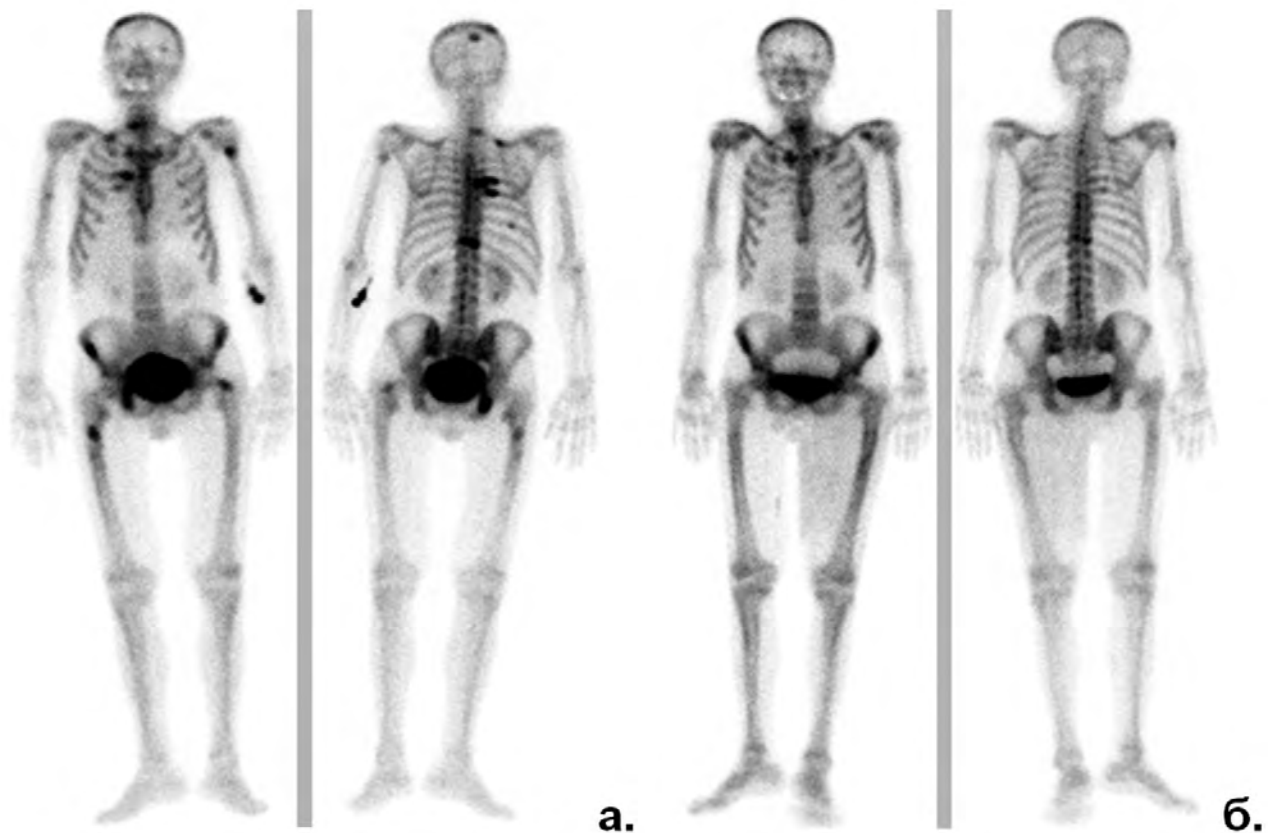
## ТАРГЕТНА РАДИОНУКЛИДНА МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ...



**Фигура 1.** Сцинтиграфско цялостелесно изобразяване на биоразпределение на  $^{153}\text{Sm}$ -lexidronat EDTMP (Quadrimed) и проследяване на натрупването му в костни метастатични лезии на 5-и ден (а) и на 4-ти месец (б) след апликация, постигайки траен обезболяващ ефект.<sup>20</sup>

**Таблица 1.** Радиофармацевтици за радионуклидна метаболитна терапия при хронична рефрактерна болка от костно метастазиращ простатен карцином

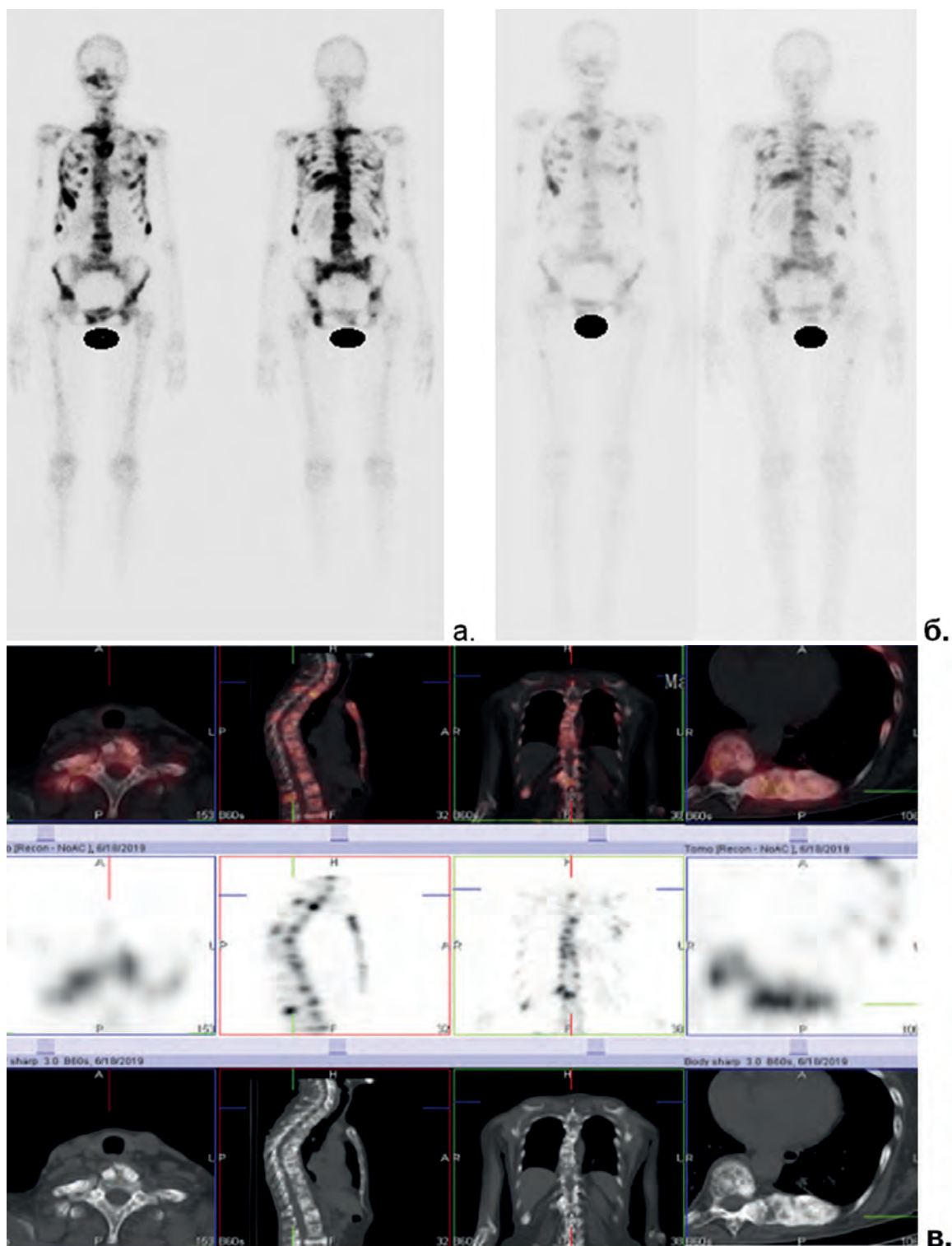
Най-често използвани радиофармацевтици	T1/2 (дни)	$\alpha/\beta$ MeV	$\gamma$ keV	Доза MBq/GBq (mCi)	Терапевтичен ефект (%)
32-P-orthophosphate	14.3	1.71 $\beta$ -	-	111-740 MBq/kg	78.60%
				(3-20 mCi/70kg)	
89-Sr-chloride (Metasron)	50.5	1.46 $\beta$ -	-	148 MBq/70kg	73%
				(4 mCi/70kg)	
223Ra-dichloride (Xofigo)	11.4	5.78 $\alpha$	-	55 kBq/kg	до 93% дефинитивна терапия
153-Sm-EDTMP (Quadrimed)	1.95	0.8 $\beta$ -	103 $\gamma$	18.5-37 MBq/kg	68-90%
185-Re-HEDP	3.8	1.07 $\beta$ -	137 $\gamma$	1.29-2.96 GBq/70kg	до 90%
				(35-80 mCi/70kg)	



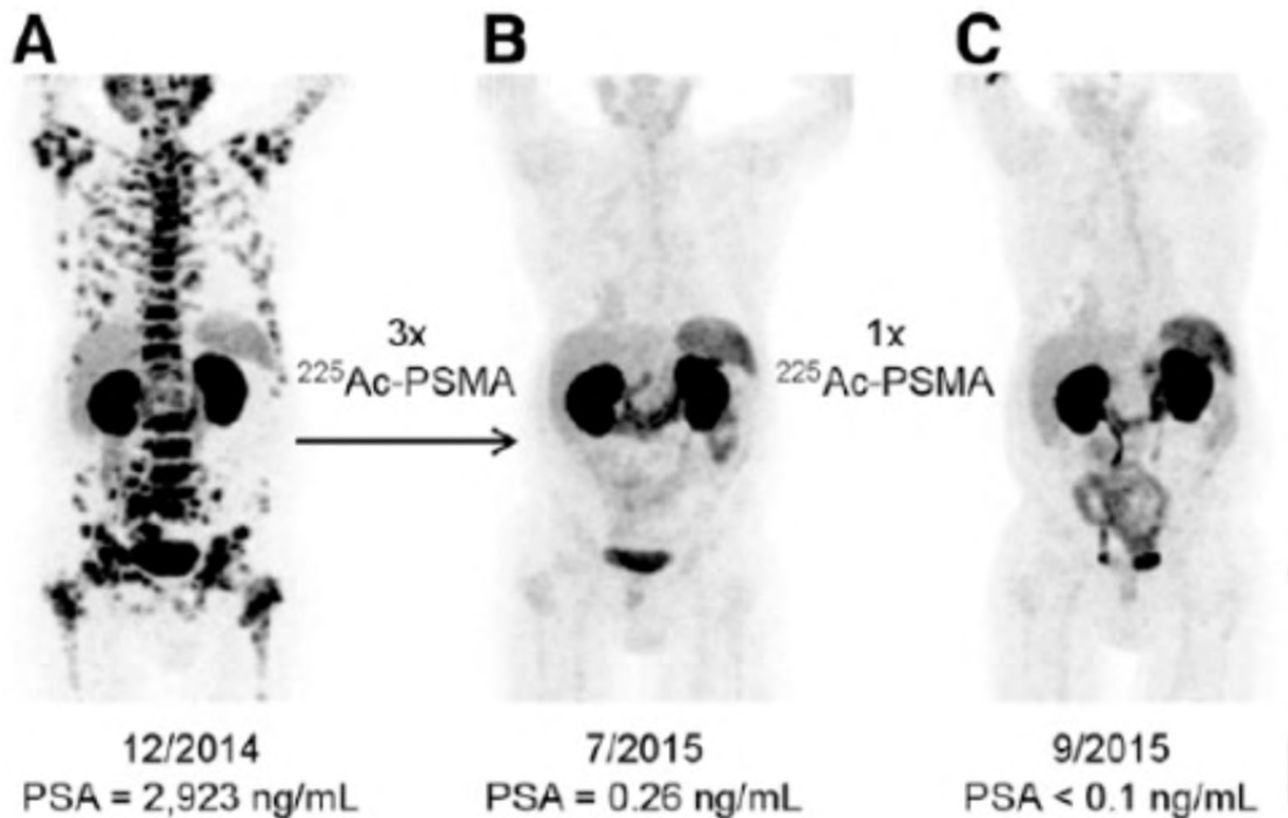
**Фигура 2.** (а) Начална цялотелесна планарна костна скintiграфия в предна и задна проекции, 3 часа след венозно инжектиране на 740 MBq  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  при пациент с КРПК и рефрактерна костна болка, със стойност на PSA 98 ng/ml; изобразяват се множествени огнища на патологична хиперфиксация в множествени костни метастази на ниво на дясна париетална кост, в десен напречен израстък на С6, в първо дясно ребро, по хода на IV-VI ребра по дясна паравerteбрална линия и в VIII ребро по дясна медиоскапуларна линия, в телата на торакални прешлени и сакрум, в двете раменни стави и раменни кости, по ръбовете на крилата на двете илиачни кости, двата ацетабулула, шийка на лява и проксимална трета на дясна бедрена кости. (б) Почти пълен терапевтичен ефект на метастатичния процес с PSA 0.38 ng/ml след комбинирана терапия с  $^{89}\text{Sr-chloride}$  (Metasron)

Все още в научната литература не е представен систематичен анализ на резултати от метаболитната терапия с различни  $\alpha$ - и  $\beta$ - радиофармацевтици и не е посочен статистически достоверен приоритет на един или друг терапевтичен агент. Терапевтичният отговор с  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{89}\text{Sr-chloride}$ ,  $^{186}\text{Re-HEDP}$  и  $^{223}\text{Ra-chloride}$  е средно 70%, а при включване на комплексна терапия достига до 74-80%. При около 27% от проследените пациенти се съобщава за пълен терапевтичен отговор (Фиг. 2 а-б), контролиран с цялотелес-

на планарна костна скintiграфия в предна и задна проекции, а до 32% от болните показват стационаране на метастатичната костна болест с дългосрочно обезболяване (Фиг. 3 а-б). За по-прецизна диагностична оценка на степента на терапевтично потисната остеобластна реакция на функционални метастатични обемни и структурните им остеосклеротични или остеолитични корелати цялотелесната планарна костна скintiграфия се разширява с хибридна SPECT/CT, без допълнително инжектиране на нова доза радиофармацевтик.



**Фигура 3.** (а) Дисеминирани костни метастази с патологична хиперфиксация на  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  през 2016 г. Поради стоматологичен проблем през 2018 г. бифосфонатната терапия е прекратена и е приложен  $^{89}\text{Sr}$ -chloride (Metasron). (б) Контролна цялостелесна планарна костна сцинтиграфия през 2019 г., разширена с хибридна SPECT/CT. (в) На SPECT се изобразява частичен минерално-метаболичен ефект от лечението, корелиращ със стационарни метастази на нискодозова КТ, с постигнато обезболяване и по-добро качество на живот



**Фигура 4.** Пълен терапевтичен контрол на костни и мекотъкани метастази от мКРПК – ефект от лечение с  $^{225}\text{Ac}$  Actinium<sup>10</sup>

В пилотни проучвания са публикувани резултати за много добър терапевтичен ефект след метаболитна терапия с  $^{225}\text{Ac}$  Actinium при костни лезии, комбинирани с лимфогенни и визцерални метастази (Фиг. 4).

В последните години при рефрактерна костна болка от КРПК и при симптоматични костни метастази след най-малко две линии на хормонотерапия се предпочитат  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride, който е първи  $\alpha$ -емитер, разрешен от Американската агенция за храна и лекарства (FDA) и от Европейската лекарствена агенция (EMA) за приложение в клиничната онкология.

За разлика от всички предходни радиофармацевтици с бета-емисия, които се използват за палиативно лечение, основна индикация на  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride е дефинитивна

радионуклидна терапия на метастатична костна болест. Прилага се като монотерапия и/или в комбинация с LHRH-аналози, таргетно ЛЛ или радиохирургия. Не трябва да се използва в комбинация с друга системна терапия, различна от LHRH-аналози, или да се прилага минимум 5 дни след прекратяване на *abiraterone acetate* с *prednisone/prednisolone*.

В систематичен анализ на 13 рандомизирани и 23 кохортни проучвания със  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP,  $^{89}\text{Sr}$ -chloride,  $^{186}\text{Re}$ -HEDP и  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride се демонстрира степен на отговор на болката в над 50-60% от пациентите за всеки радиофармацевтик.<sup>14, 15</sup> Хематологична токсичност е докладвана в 26 от 36 проучвания, но повече от половината от тях не посочват левкопения или тромбоцитопения

от степен 3/4.<sup>16-18</sup> Подгрупов анализ от мета-анализ, включващ 8 рандомизирани контролирани проучвания върху 1877 пациенти с КРПК, сравнява приложение на радиофармацевтици срещу ЛЛ или плацебо и установява подобрене на общата преживяемост след третиране с <sup>223</sup>Ra-chloride (OR: 0.68; 95%CI 0.51-0.90) и <sup>89</sup>Sr-chloride (OR 0.21; 95%CI 0.05-0.91).<sup>19</sup>

По правило РНМТ за контрол на резистентна хронична костна болка от КРПК се прилага при стриктно спазване на индикации и контраиндикации за всеки радиофармацевтик, следвайки алгоритъма на Националния стандарт по нуклеарна медицина и в съответствие с European Nuclear Medicine Guideline.<sup>20, 21</sup>

### Заклучение

Метаболитната радионуклидна терапия с различни радиофармацевтици осигурява високоефективна концентрирана лъчетерапевтична доза директно в костните метастази поради нискомилметровия пробег на  $\alpha$ - и  $\beta$ -йонизиращото лъчение, без изразена токсичност и със сравнително добра поносимост, осигурявайки преодоляване на хроничната костна болка, рефрактерна на конвенционални терапевтични подходи или контраиндицирана за тяхно приложение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Костадинова И, Хаджиева Т. ПЕТ/КТ предикция при простатен карцином. Предиктивни биомаркери в онкологията. Учебна книга МОРЕ 2017. Арт Трейсър, Варна. ISBN 978-619-70-94-33-6
2. Национален раков регистър. УСБАЛО, София. Парадигма. 2017-2018. ISSN: 1314-7315. София
3. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Supp. 7): 139-154
4. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nuc Med* 2001; 42: 895-906
5. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nuc Med* 2005; 35: 152-158
6. Parker C, Heinrich D, Helle SI, et al. Alpha emitter Radium 223 and survival in metastatic prostate cancer. *Engl J Med* 2013; 369: 213-223
7. Първанова В, Чавдарова Л, Кацаров Д, Пиперкова Е. Перкутанно лъчелечение и метаболитна терапия при костно метастазиране. *Рентгенология и радиология* 2013; 1: 12-19
8. Пиперкова Е. Радиофармацевтици за нуклеарно-медицинска диагностика и метаболитна терапия. Фармакология. Под ред. проф. С. Константинов и проф. Г. Момеков. Медицински университет, София, Софтрейд 2019, ISBN 978-954-334-211-2
9. Pöppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration resistant prostate cancer. *Eur J Nuc Med Mol Imaging* 2018; 45: 824-845
10. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Frederik L, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted  $\alpha$ -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nuc Med* 2016; 57: 1-4
11. Sartor O. Bone-targeted therapies and other emerging radiopharmaceuticals. [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov), Accessed February 14, 2019 (NCT02043678)
12. Сергиева С, Костадинова И, Хаджиева Т, Пиперкова Е. Таргетна метаболитна радионуклидна терапия и лъчелечение при костно метастазирал рак на простатата. Поведение при простатен карцином, версия 2. Експертен борд МОРЕ 2019. Арт Трейсър, Варна
13. Сергиева С, Кирова Г, Николова В, и съавт. Съвременни диагностични и терапевтични подходи при тумор-индуцирана костна болест – аспекти на лечението. *Онкологос* 2003; 1-2: 58-65
14. Калев Д. Поведение при костни метастази и техни усложнения. Поведение при простатен карцином, версия 2. Експертен борд МОРЕ 2019. Арт Трейсър, Варна 2019
15. van Dodewaard-de Jong JM, Oprea-Lager DE, Hooff L, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: A systematic review. *Eur Urol* 2016; 70 (3): 416-426.
16. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone

- metastases in castration-resistant prostate cancer: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). ECCO-ESMO 2011; Abstract 1LBA
17. Nilsson S, Franzen L, Parker C, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 20-26
  18. Wang Z, Qiao D, Lu Y, et al. Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *Oncologist* 2015; 20 (4): 440-449
  19. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, et al. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dovepress* 2015; 9: 5291-5299
  20. Correa-González L, Arteaga de Murphy C, Pichardo-Romero P, et al. (153)Sm-EDTMP for pain relief of bone metastases from prostate and breast cancer and other malignancies. *Arch Med Res* 2014; 45 (4): 301-308
  21. Фармакотерапевтично и диагностично ръководство по нуклеарна медицина. МЗ. 2019
  22. Hustinx R, Muylle K. (Eds) European Nuclear Medicine Guide. A joint publication by EANM and UEMS/EBNM. 2018



---

**ПЕРСПЕКТИВИ НА РАДИОЛИГАНДНАТА ТЕРАПИЯ  
С <sup>177</sup>LU-PSMA**

---

**проф. д-р Соня Сергиева, дм**

Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ София град



# ПЕРСПЕКТИВИ НА РАДИОЛИГАНДНАТА ТЕРАПИЯ С $^{177}\text{Lu}$ -PSMA

проф. д-р Соня Сергиева, дм

Отделение по нуклеарна медицина, СБАЛОЗ София град

## ОБЗОР

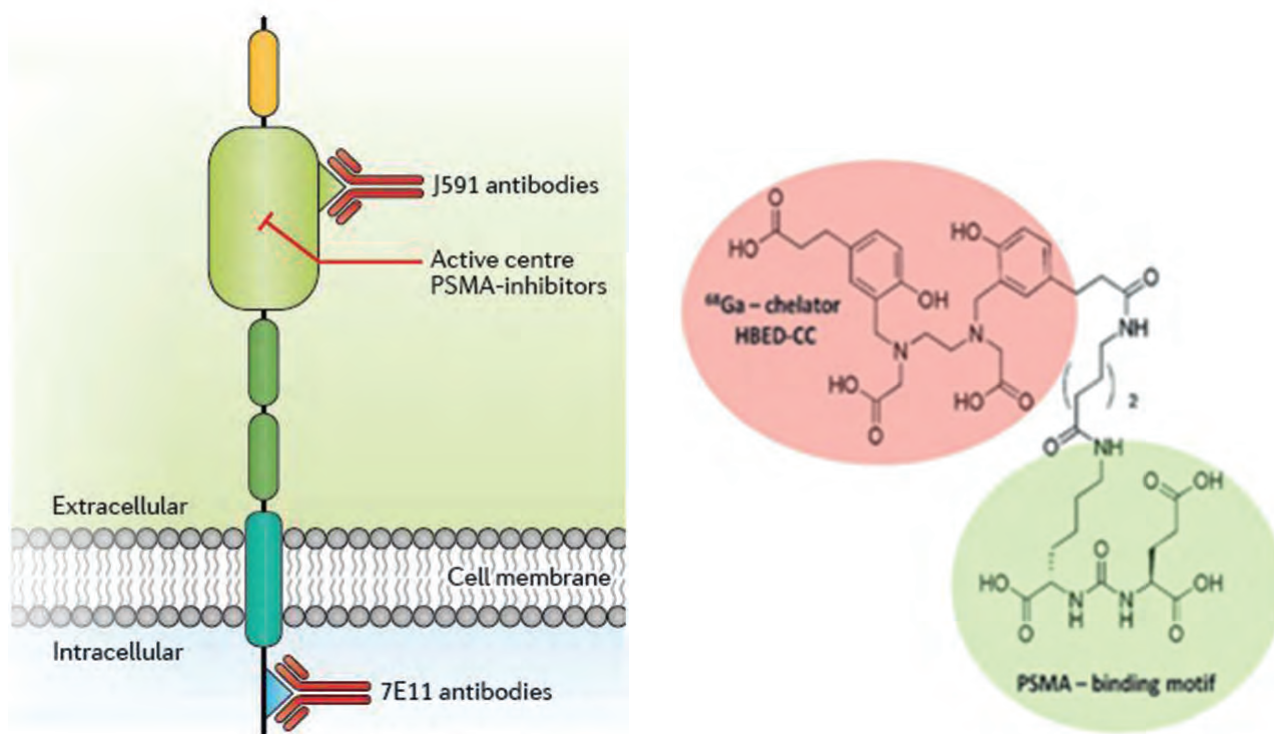
През последните години в клиничната практика беше въведена нова концепция за специфична диагностика и прицелно ефективно радионуклидно лечение на метастатичен простатен карцином (ПК) след прилагане на таргетна молекула PSMA (prostate specific membrane antigen), маркирана с различни радионуклиди, на принципите на тераностиката. PSMA е повърхностно-клетъчен лиганд със свръхекспресия в туморните клетки. При ПК молекулата на PSMA се маркира съответно с  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$  за диагностични цели или с  $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$  за провеждане на селективна радиолигандна терапия. По този начин се визуализира наличие и плътност на свръхекспресия на PSMA, степен на разпространение на злокачествения процес и възможност да бъде използван като терапевтична алтернатива при пациенти с авансирал/метастатичен кастрация-резистентен карцином след пълна андрогенна блокада и химиотерапия.

## Увод

През последните години в клиничната практика беше въведена нова концепция за специфична диагностика и прицелно ефективно радионуклидно лечение на метастатичен простатен карцином (ПК) след прилагане на една таргетна молекула PSMA (prostate specific membrane antigen), маркирана с различни радионуклиди, на принципите на тераностиката.<sup>1</sup> PSMA е повърхностно-клетъчен гликопротеин с голям екстрацелуларен молекулен домен, характеризира се с висока степен на експресия в епителните клетки на ПК (Фиг. 1). Този мембранен антиген е известен като карбоксипептидаза II, тип протеаза с цинков кофактор, който

се намира в ниски концентрации в нормалните тъкани на бъбреци, йелонум и слюнчени жлези.<sup>2,3</sup> Повишена експресия се наблюдава и в ендотелните клетки при васкуларизирани доброкачествени тумори, локализирани в дебело черво, стомах, гърда, щитовидна жлеза, яйчници. Степента на интензивност на PSMA-свръхекспресия в епителните клетки при ПК е пропорционална на степента на малигнената клетъчна гедиференциация и метастатично разпространение; предполага се, че синтезът му е стимулиран от секретирани ангиогенни фактори в тумора.<sup>2,3</sup>

Усилията в областта на радиофармакохимията през последното десетилетие са съсредоточени в развитието на малки молекули-лиганди или инхибитори на свърз-



**Фигура 1.** Молекула структура на повърхностно-клетъчен антиген PSMA, характеризира се с голям екстрацелуларен домен – таргет за най-често използвания  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC или  $^{68}\text{Ga}$  PSMA-11 инхибитор

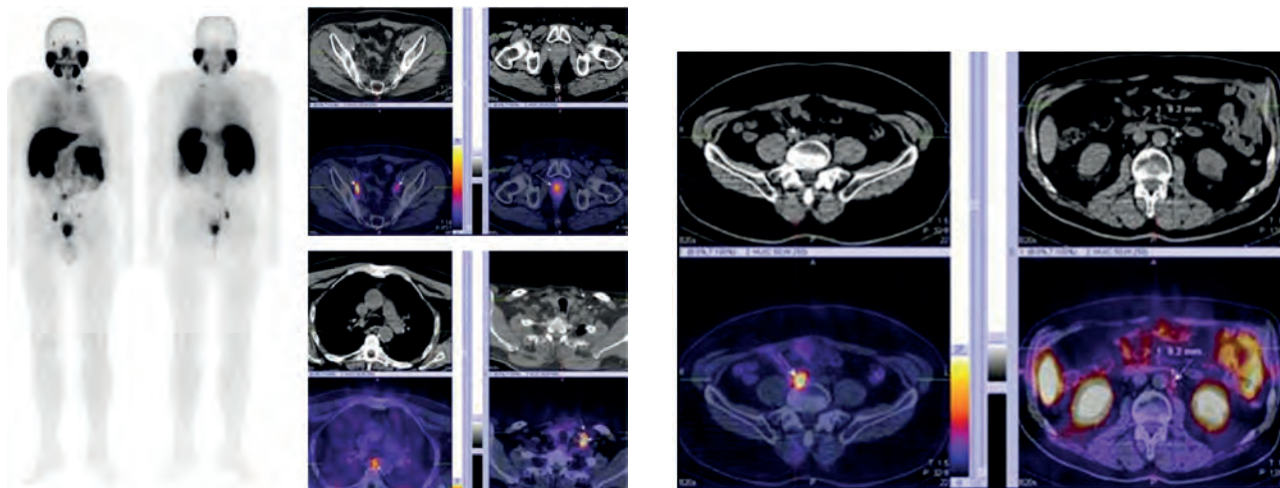
ване с активното ядро на PSMA, които се характеризират с висока специфичност, добра пропускливост в солидни тумори, оптимална фармакокинетиката в нормални тъкани, лесно се маркират и синтезират, не предизвикват имунен отговор в реципиента.<sup>2,3</sup> Такива лиганди на PSMA могат да бъде белязани с различни радионуклиди, съответно с  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{68}\text{Ga}$  (излъчващи гама-емисии) за диагностични цели или с  $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$  (излъчващи бета- или алфа-емисии) за провеждане на селективна радиолигандна терапия (Фиг. 1).

След интравенозна апликация на радиофармацевтиците за диагностика  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA/ $^{68}\text{Ga}$ -PSMA се визуализира наличие и плътност на свръхекспресия на PSMA, степен на разпространение на злокачествения процес, диагностицира се своевременно локален рецидив след проведена радикална простатектомия (РП) или дефинитивно лечелечение (ДЛЛ) на първичния карцином и/

или метастатични огнища при биохимична прогресия на болестта с PSA елевация  $> 0.2 \text{ ng/ml}$  и удвояване на стойностите за период по-малък от 6 месеца (Фиг. 2).<sup>2,4,5</sup>

Резултатите от тези нуклеарномедицински изследвания предопределят и възможността да бъде използвана радиолигандна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA/ $^{225}\text{Ac}$ -PSMA като алтернатива при пациенти с авансирал/метастатичен кастрация-резистентен карцином (мКРПК) с кастрационни нива (тестостерон  $< 1.7 \text{ pmol/l}$ ) след пълна андрогенна блокада и химиотерапия на принципа на тераностиката.<sup>1,6,7</sup> Контролните  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT или SPECT/CT с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA имат голямо приложение за обективната оценка на терапевтичния ефект от проведена радиолигандна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA при дисеминирана болест.<sup>1,4-6</sup> За определяне на ефекта от проведеното лечение (съответно пълен терапевтичен отговор, частична

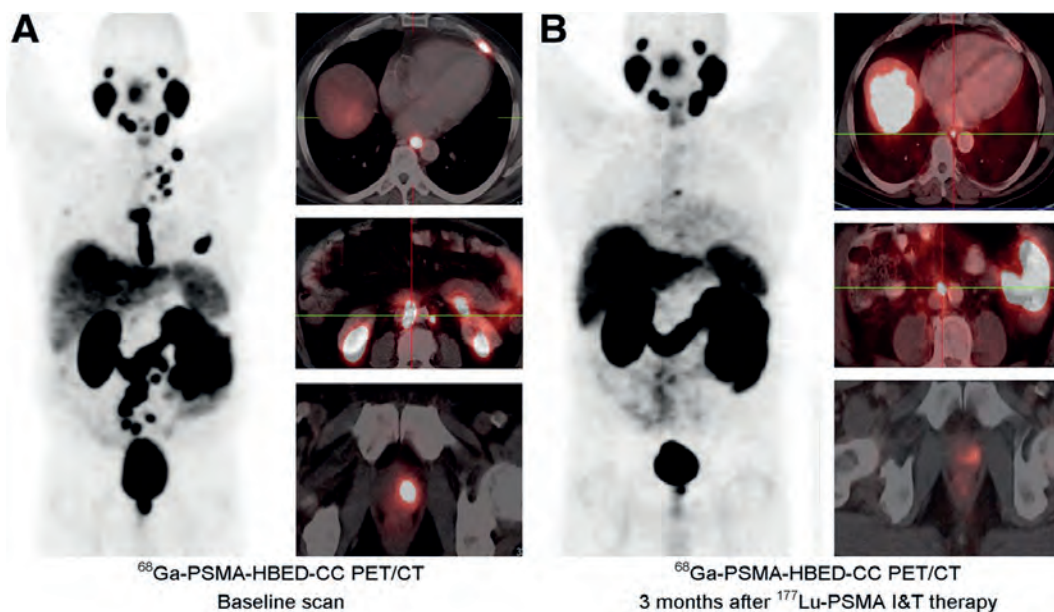
## ПЕРСПЕКТИВИ НА РАДИОЛИГАНДНАТА ТЕРАПИЯ С $^{177}\text{Lu}$ -PSMA



**Фигура 2.** Целотелеесно сканиране с последващо прицелно  $^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT/CT изследване при болен с ПК на 64 години, рТЗb N1 M0, G3, Gleason = 9 (5 + 4), PSA = 2.157 ng/mL, проведено ДЛЛ и хормонотерапия. Визуализира се локален рецидив в простатно ложе и пелвична, абдоминална и медиастинална метастатична лимфаденопатия, сигнификантни за PSMA-свърхекспресия

ремисия, стабилна болест, прогресия) при хибридните методи могат да се използват два показателя – морфологични параметри, установени на КТ-проекции (брой на лезии, размери, локализация) и функционални

(степен на натрупване на радиофармацевтика в „горещите“ огнища), които определят лечебния резултат в максимална степен (Фиг. 3).<sup>2, 4, 5</sup>



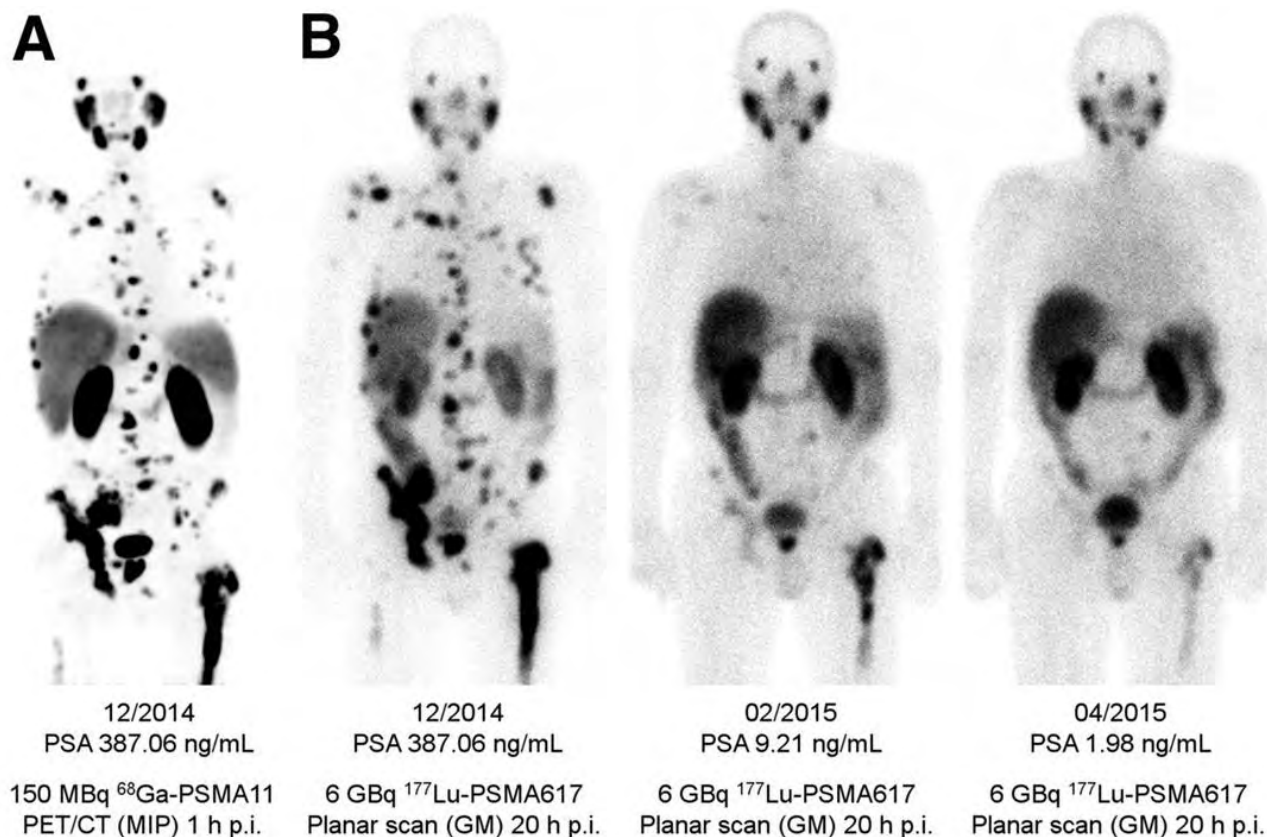
**Фигура 3.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT-изследване при болен с ПК с локален рецидив в простатно ложе, с пелвична, абдоминална и медиастинална метастатична лимфаденопатия и костни вторични огнища, сигнификантни за PSMA-свърхекспресия преди радиолигандна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA (3A) и 3 месеца след проведено лечение с отчетен частичен терапевтичен ефект (3B)

## Принципи на радиолигандна терапия с $^{177}\text{Lu-PSMA}$

Радиофармацевтиктът, използван най-често за терапевтични цели, е  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ , DOTA лиганден дериват (Glu-Carbamide-Lys), разработен в Немския онкологичен изследователски център (DKFZ) Heidelberg, Германия, за лечение на пациенти с метастазирал ПК.<sup>8,9</sup> Радионуклидът  $^{177}\text{Lu}$  е  $\beta$ -/ $\gamma$ -излъчващ емитер с физически полуживот  $T_{1/2} = 6.7$  дни. Той има максимална (0.498 MeV) и средна енергия (0.133 MeV) на  $\beta$ -частиците, с възможност за проникване в меките тъкани на дълбочина, съответно 1.7

mm и 0.23 mm за всяка от тях.  $^{177}\text{Lu}$  има две основни линии гама-емисии: 113 KeV (6%) и 208 KeV (11%), което прави възможно визуализиране на „горещи“ хиперфиксиращи метастатични огнищата на гама-камера 24-48 часа след апликация на болния (Фиг. 4).<sup>8,9</sup>

Радиолигандната терапия включва системно интравенозно приложение на специфичен радиофармацевтик, който се състои от  $\alpha/\beta$ -излъчващ радионуклид, хелатиран с пептид, с цел предизвикване на цитотоксична радиация в раковите клетки.<sup>1,6,7</sup> Механизмът на терапевтичния ефект е следният: след взаимодействие с радиомаркираните лиганди повърхностно-клетъчна-



**Фигура 4.**  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  PET/CT-изследване при болен с ПК с локален рецидив в простатно ложе, с пелвична лимфаденопатия и множествени костни вторични огнища, сигнификантни за PSMA-свърхекспресия преди радиолигандна терапия (4A), позитивни и на целотелесно изследване с  $^{177}\text{Lu-PSMA}$ . Целотелесните образи, направени непосредствено след втори и трети курс радиолигандна терапия, показват редукция на метастатичните огнища в над 80% от първоначално изобразените лезии, с отчетен много добър терапевтичен ефект (4B). (Katochwil et al. J Nucl Med 2016; 57 (8): 1170-1176)

## ПЕРСПЕКТИВИ НА РАДИОЛИГАНДНАТА ТЕРАПИЯ С $^{177}\text{Lu-PSMA}$

та молекула на PSMA се интернализира чрез ендоцитоза и се концентрира в ендозоми на цитозола, където радиофармацевтичният препарат се метаболизира; радионуклидните молекули се отделят от PSMA-лиганда и се съхраняват в лизозомите; това позволява дълго облъчване на туморни клетки с разрушителен ефект върху ДНК-молекулите и други вътреклетъчни структури, вкл. митохондрии чрез  $\alpha/\beta$ -емисия, според използвания радионуклид, и последваща апоптоза.<sup>1,6,7</sup>

*Maresca et al.* съобщават за синтеза на серия от малки молекулни инхибитори на PSMA с възможност за маркиране с радионуклиди, които се свързват с екстрацелуларния домейн на антигена, експресиращ се в туморните клетки на ПК.<sup>10</sup> Първите клинични опити за радионуклидно лечение с  $^{131}\text{I}$ -маркирани PSMA-лиганди, съобщени от *Zechmann SM et al.* през 2014 г., показват обещаващи резултати с умерена хематотоксичност и намаление на PSA > 50% при 60% от всички лекувани пациенти.<sup>11</sup> Приложеният радионуклид  $^{131}\text{I}$  има дълъг полуживот с  $T_{1/2} = 8.02$  дни и максимален пробег на бета-частици в меки тъкани от 2.4 mm, с неблагоприятен физичен профил. В сравнение с него  $^{177}\text{Lu}$  е с по-кратък период на полуразпад и с по-ниска бета-енергия, което означава по-малко странични радиотоксични ефекти след аплициране.<sup>12, 13</sup> В първата кохорта от десет болни, лекувани в университетските болници в Бон и Мюнстер, Германия, се отчита ниска степен на нежелани реакции, благоприятен радиотоксичен профил и добър терапевтичен отговор, обективизиран с редукция на стойностите на PSA при 70% от пациентите с мКРПК след един цикъл на радиолигандна терапия.<sup>14</sup> Резултатите от това предварително изследване са потвърдени от две многоцентрови ретроспективни проучвания, които показват умерена хематотоксичност и нефротоксичност, с понижени стойности на

PSA повече от 50% при 45% от пациентите.<sup>15, 16</sup> *Ferdinandus et al.* оценяват предиктивната стойност на различни параметри за предопределяне на лечебния ефект, включително и стойностите на PSA след първи цикъл на радиолигандна терапия.<sup>17</sup> В цитираното проучване мултивариантен анализ показва, че пациенти с висок брой на тромбоцити или редовен прием на аналгетици са със значимо по-лош отговор след първи цикъл с  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ , като са взети предвид понижените стойности на PSA след 2 месеца. Другите предварително измерени параметри, като стойност на SUVmax при провеждане на  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  PET/CT или предходно комбинирано лечение, не оказват влияние върху терапевтичния отговор.<sup>17</sup> *Rahbar et al.* съобщават за резултати, получени от многоцентрово клинично проучване, включващо 145 болни, според които наличието на висцерални метастази и повишена алкална фосфатаза > 220 U/L са с негативна предиктивна стойност по отношение на очаквания лечебен ефект.<sup>15</sup> Клинично изпитване на колектив от Бон оценява хематотоксичност и нефротоксичност при пациенти, които са провели най-малко три курса на радиолигандна терапия<sup>16, 17</sup>; изследвани са 49 болни, получили 3 последователни апликации с  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ , и се съобщава за анемия, тромбоцитопения и левкопения от *степен 3* (според общите критерии за токсичност, CTC 3°) по време на периода на наблюдение след 3-ти цикъл съотв. при 4 (8.2%), 3 (6.1%) и 0 болни. Не се установява хематотоксичност от *степен 4* в цялата проучвана популация. Повече от 60% от пациентите не показват хематотоксичност.<sup>16, 17</sup> В това проучване 20 пациенти (40.8%) са провели средно 6 цикъла на лечение с  $^{223}\text{Radium}$  преди терапия  $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ ; няма значими разлики между пациенти с анамнеза за лечение с  $^{223}\text{Radium}$  по отношение на левкопения и тромбоцитопения. Тези резултати по-

твърждават, че назначаване на повтарящи се цикли с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 след радионуклидна терапия с  $^{223}\text{Radium}$  е нискорисково, с малка вероятност за хематотоксичност.<sup>19</sup> *Yordanova et al.* проследяват 55 болни, получили най-малко 3 цикъла на радиолигандна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, и не установяват нефротоксичност от степен 3 или 4.<sup>18</sup> Значителен отрицателен ефект върху бъбречната функция е регистриран при болни на възраст > 65 години ( $p = 0.049$ ), с артериална хипертония ( $p = 0.001$ ) и предшестващо бъбречно заболяване ( $p = 0.001$ ). Като нефропротектираща премедикация се препоръчват продължителни инфузии със съответни аминокиселинни разтвори. *Rahbar et al.* анализират цялостната полза от провеждане на радиолигандна терапия в сравнение със стандартно лечение; съобщават, че средната преживяемост е приблизително 29.4 седмици, което е значително по-дълъг период в сравнение с контролната група – 19.7 седмици (HR 0.44; 95%CI 0.20-0.95,  $p = 0.031$ ).<sup>20</sup> Според *Ahmadzadehfar et al.*<sup>21</sup> пациенти с благоприятен отговор след последователни курсове с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 имат значително по-дълъг общата преживяемост (ОП) в сравнение с тези, които не показват отговор според стойностите на PSA. Според *Braeuer et al.* първоначално ниво на AP < 220 U/L и PSA-редукция, установени два месеца след първи цикъл, са свързани с по-дълга ОП.<sup>22</sup> *Delker et al.* съобщават за благоприятен радиоационен профил на  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 въз основа на отчетени гозиметрични стойности и изчислена средна погълната лъчева доза за един цикъл терапия на костен мозък, бъбреци, черен дроб, галак и слюнчени жлези – съотв. 0.012 Gy/GBq, 0.6 Gy/GBq на 0.1 Gy/GBq, 0.1 Gy/GBq и 1.4 Gy/GBq.<sup>23</sup>

През 2018 г. са публикувани данни от метаанализ, сравняващ ефикасността на радиолигандна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA и трета линия на лечение с *enzalutamide* и

*cabazitaxel* при пациенти с МКРПК.<sup>1</sup> Сравнени са резултати от 12 проучвания, включващи 669 болни, лекувани със  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617, с тези от 16 проучвания, обхващащи 1338 болни, провели трета линия на лечение. Като цяло, снижение на стойностите на PSA с  $\geq 50\%$  се наблюдава по-често при болни, лекувани със  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, отколкото при тези, провели трета линия терапия (съотв. средно при 44% срещу 22%,  $p = 0.0002$ ). Ремисия на болестта се установява при по-голям процент от болните, лекувани с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, отколкото при тези на трета линия терапия (съотв. 31/109 срещу 43/275 пациенти,  $p = 0.004$ ). Нежеланите странични реакции, причинили прекратяване на терапията, са по-често при болни на трета линия на лечение, отколкото при тези, провели радиолигандна терапия (съотв. при 22/66 срещу 0/469 пациенти,  $p < 0.001$ ).<sup>1</sup>

Все още липсват данни от големи рандомизирани клинични изпитвания за ефикасност на  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA, но първите резултати са много обнадеждаващи.

### Индикации, контраиндикации и странични ефекти

Радиолигандната терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 е показана за лечение на пациенти с МКРПК, които имат позитивни  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT- или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT-изследвания и отговарят на следните критерии: костни и/или мекотъканни (лимфогенни и висцерални) метастази, прогресиращи след първоначална андроген-потискаща терапия (АПТ) (LHRH-агонисти/антагонисти), химиотерапия (*docetaxel/cabecitaxel*), втора линия хормонална терапия (*abiraterone acetate/enzalutamide*) или при контраиндикации за провеждане на лечение с тези медикаменти. Трябва индивидуална преценка за необходимост от лечение с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617



при пациенти с дифузно вторично костно и костномозъчно ангажиране или т.нар. супер скан (дифузни костни метастази или костни вторични огнища > 20 в скелета) поради вероятно изчерпан хемопоетичен резерв както при мозъчни метастази.<sup>1, 21, 23</sup>

Контраиндикациите включват: (1) негативни образи на метастатични огнища след <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT- или <sup>99m</sup>Tc-PSMA SPECT/CT-изследвания; (2) влошен хематологичен статус на болните; преди първо приложение абсолютният брой на неутрофили трябва да бъде > 2.0 x 10<sup>9</sup>/l, на тромбоцити > 75 x 10<sup>9</sup>/l и хемоглобин > 80.0 g/L; в случаи на симптоматична анемия е необходимо предварително провеждане на кръвопреливане; при случаи на анемия без тромбоцитопения и левкопения радиолгандната терапия с <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 не е противопоказана; ако, въпреки полагане на стандартните грижи, стойностите на тези показатели не се възстановят в рамките на 6 седмици след последното приложение на радиофармацевтика, по-нататъшното лечение трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението полза/риск; (3) хематологична токсичност след предходна цитотоксична химиотерапия и/или лъчелечение, проведени 4 седмици преди радиолгандната терапия; (4) нарушен костномозъчен резерв при болни с напреднала дифузна вторична инфилтрация на костната система, т.нар. супер скан; (5) бъбречна недостатъчност със стойности на серумен креатинин > 200 μmol/l или обструктивна нефропатия; (6) нелекувана компресия на гръбначен мозък; (7) нелекувани костни фрактури; (8) остеонекроза на челюст след предшестващо лечение с остеомодулатори; (8) пърформънс статус по ECOG > 2.

Най-чести странични ефекти са гадене, повръщане, умора. Най-сериозни странични ефекти са хематологична токсичност, предизвикваща тромбоцитопения и

неутропения, и нефротоксичност. Допълнителни ефекти са радиоционен паротид и сухота в устата.

### Подготовка на пациента

Включва следните стъпки: (1) провеждане на базисно <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT или <sup>99m</sup>Tc-PSMA SPECT/CT, необходимо за преценка ефективността на метаболитната радиолгандна терапия при позитивен образ на вторичните лезии; (2) определяне на хематологичен статус на болния преди всеки курс на терапия; (3) изследване на бъбречна и чернодробна функция преди всеки курс на терапия; при инконтиненция е необходимо катетиризиране на болния, а установена обструктивна дисфункция трябва да се лекува предварително; (4) изследване на PSA и AP преди всеки курс на терапия; (5) провеждане на КТ или магнитнорезонансна томография (МРТ) на главата с оглед диагностика на мозъчни метастази; (6) провеждане на базисна цялостна костна сцинтиграфия при дисеминирани костни метастази с оглед визуализиране на супер скан; (7) “охлаждане” на слюнчени слези с поставяне на лег в областта на паротис и субмандибуларни слюнчени жлези 30 минути преди и до 48 часа след инжектиране на <sup>177</sup>Lu-PSMA-617; (8) провеждане на продължителни венозни инфузии като нефропротектираща премедикация.

### Начин на приложение

Инжектира се индикаторна активност в диапазон 5.5-7.4 GBq <sup>177</sup>Lu-PSMA-617. Количеството на активност може да се намали до 4.0-5.0 GBq в случай на нарушена бъбречна функция (серумен креатинин между 150-200 μmol/l).<sup>1, 21, 23</sup> Прави се бавна венозна апликация (около 30-60 секунди), последвана от инфузия на 1000 ml разтвор на *Ringer* или NaCl и обилна хидратация на организма през следващите 48 часа. При наличие на бъбречна дисфункция със стойности на серумен креа-

минин между 130-200  $\mu\text{mol/l}$  е показано приложение на 40 mg *furosemide*. При пациенти с дифузни костни и костномозъчни метастази, както и при случаи с мозъчни метастази, е препоръчително съпътстващо лечение с кортикостероиди (например *prednisolone* 20 mg/24 h) в първите две седмици след апликация на радиофармацевтика.<sup>1, 21, 23</sup> На 24-48-и час след въвеждане на  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 се провежда цялостно сканиране на гамакамера, препоръчително е по възможност със SPECT/CT.<sup>1, 23</sup>

Целият курс на лечение включва от 4 до 6 венозни инжекции, които се аплицират през интервал от 6-8 седмици. Изследване на пълна кръвна картина и биохимични показатели за бъбречна и чернодробна функция се провеждат на всеки 2-3 седмици. Стойностите на PSA и AP се следят на всеки 4 седмици. При съхранени хематологични и биохимични параметри и понижаване стойностите на PSA се провеждат 4 курса радиолигандна терапия, като след това се прави контролно  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT- или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT-изследване, необходимо за оценка на терапевтичния ефект и прецизиране на продължаването на лечение до 6 курса. При понижаване на стойностите на PSA < 1 ng/ml и негативен диагностичен скан с PSMA може да се преустанови лечението след 4-ти курс радиолигандна терапия. При прогресивна PSA-елевация, изразена хематоксичност или нефротоксичност контролното изследване с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT се провежда по-рано след втора или трета апликация и ако е наложително, терапията се прекратява или интервалът между отделните вливания се удължава до 8-10 седмици.<sup>1, 21, 23</sup>

Необходимо е стриктно спазване на мерките за радиоакционна безопасност и лична хигиена по време на провеждане на радиолигандна терапия.

## Заклучение

Радиолигандната терапия с новия туморотропен радиофармацевтик  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 е съвременен и обещаващ терапевтичен метод, който би могъл да се препоръча като трета линия на лечение при болни с мКРПК, но все още се провежда в рамките на протоколи на контролирани клинични изпитвания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 496-508
2. Oliveira JM, Gomes C, Faria DB, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer imaging: A narrative literature review. *World J Nucl Med* 2017; 16: 3-7
3. Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis. *Front Oncol* 2018; 8: 623
4. Su HC, Zhu Y, Ling GW, et al. Evaluation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse. *Asian J Androl* 2017; 19: 267-271
5. Maurer T, Robu S, Schottelius M, et al.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 75 (4): 659-666
6. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 788-800
7. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, et al.  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 129-138
8. Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as

## ПЕРСПЕКТИВИ НА РАДИОЛИГАНДНАТА ТЕРАПИЯ С <sup>177</sup>LU-PSMA

---

- molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (17): 6932-6940
9. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [177Lu] Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42 (6): 987-988
  10. Maresca KP, Hillier SM, Femia FJ, et al. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer. *J Med Chem* 2009; 52 (2): 347-357
  11. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP- 1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (7): 1280-1292
  12. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39 Suppl 1: S103-112
  13. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Zechmann C, et al. Repeated PSMA-targeting radioligand therapy of metastatic prostate cancer with 131I-MIP-1095. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44 (6): 950-959
  14. Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with (177)Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: A two-centre study. *EJNMMI Res* 2015; 5 (1): 114
  15. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2017; 58 (1): 85-90
  16. Rahbar K, Schmidt M, Heinzl A, et al. Response and tolerability of a single dose of 177Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med* 2016; 57 (9): 1334-1338
  17. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, et al. Predictors of response to radioligand therapy of metastatic castrate-resistant prostate cancer with 177Lu-PSMA-617. *J Nucl Med* 2017; 58 (2): 312-319
  18. Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [177Lu] Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44 (9): 1473-1479
  19. Ahmadzadehfar H, Zimbelmann S, Yordanova A, et al. Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using 177Lu-PSMA-617 after radiation exposure to 223Radichloride. *Oncotarget* 2017; 8 (33): 55567-55574
  20. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med* 2016; 41 (7): 522-528
  21. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44 (9): 1448-1454
  22. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44 (10): 1663-1670
  23. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43 (1): 42-51



////////////////////////////////////  
**ПРЕПОРЪКИ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ  
ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПРЕЖИВЕЛИ ПРОСТАТАТЕН  
КАРЦИНОМ**  
////////////////////////////////////

**доц. д-р Николай Йорданов, дм<sup>1</sup>**  
**д-р Николай Николов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медицински университет – София, Филиал – Враца, Катедра Медико-социални дейности

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен, Факултет Обществено здраве, Катедра Сестрински  
хирургически грижи



# ПРЕПОРЪКИ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПРЕЖИВЕЛИ ПРОСТАТАТЕН КАРЦИНОМ

доц. д-р Николай Йорданов, дм<sup>1</sup>  
д-р Николай Николов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицински университет – София, Филаал – Враца, Катедра Медико-социални дейности

<sup>2</sup>Медицински университет – Плевен, Факултет Обществено здраве, Катедра Сестрински хирургически грижи

## ОБЗОР

Статията представя препоръките на ASC (2014) и ASCO (2015) за грижи при пациенти, преживели простатен карцином (ПК) и неговото лечение. Анализирани са пет ключови области: (1) промоция на здравето; (2) наблюдение за повторна поява на болестта; (3) скрининг и ранно откриване на второ първично онкологично заболяване; (4) оценка и управление на физическите и психосоциални ефекти на ПК и неговото лечение; (5) координация на грижите и прилагането им на практика. Дискутират се ограниченията за придържане към документите. Представена е таблица с формулиране на препоръки по ключови области със съответни нива на доказателственост и степени на препоръчителност.

## Увод

Простататният карцином (ПК) е водещо онкологично заболяване сред мъжете в света. Понастоящем повече от 15000 мъже в България живеят с тази диагноза. През 2014 г. са открити нови 2403 болни, като очакванията са честотата да нараства и през следващото десетилетие и да надхвърли 3200 души годишно.<sup>1</sup> От друга страна, ПК е третата причина за смъртност от злокачествени заболявания при мъжете в

страната. През 2014 г. от ПК са починали 967 души.<sup>2</sup>

Въпреки че съществуват правила и препоръки за диагностика, скрининг и лечение на ПК, в България все още липсват добре структурирани правила за поведение и подкрепа при пациенти, преживели ПК. През 2014 г. Американското онкологично общество (ACS) публикува препоръки за грижи при болни, преживели ПК.<sup>4</sup> През 2015 г. препоръките са одобрени и от Американското общество по клинична онкология (ASCO).<sup>5</sup>

## Препоръки за най-добри подкрепящи грижи при пациенти, преживели простатен карцином (ACS одобрени от ASCO)<sup>4, 5</sup>

Препоръките са структурирани така, че да отговорят на нуждите на пациентите с РСа в следните пет ключови области: (1) промоция на здравето; (2) наблюдение за повторна поява на болестта; (3) скрининг и ранно откриване на второ първично онкологично заболяване; (4) оценка и управление на физическите и психосоциални ефекти на ПК и неговото лечение; (5) координация на грижите и прилагането им на практика.<sup>5</sup>

**Промоция на здравето.** Пациентите, преживели ПК, се оплакват от липсата на достатъчна информация, която да им позволи да направят своя информиран избор.<sup>6</sup> Нуждите от информация еволюират през различните етапи на боледуването и след него. Поддържането на здравословно телесно тегло е важно за пациентите, преживели ПК. Затлъстяването се асоциира с по-неблагоприятен изход (завишена смъртност<sup>7</sup> и по-честа биохимична прогресия<sup>8</sup>), ето защо се препоръчва ограничаване на приема на високо калорийни храни и напитки и се промотира повишаване на физическата активност с цел загуба на тегло. Редица публикации показват, че повишената физическа активност води до намаляване на чувството на умора, снижава тревожността, повлиява благотворно депресивната симптоматика, подобрява самочуствието, настроението и води до подобряване на качеството на живот (КнЖ).<sup>9</sup> Налице са данни, че диетата, богатата на зеленчуци, плодове и пълнозърнести храни, подобрява преживяемостта и намалява риска от поява на втори карцином и/или други хронични заболявания. Препоръката е да се ограничава и приемът на алкохол до не повече от две питиета на ден, съгласно пре-

поръките на ACS.<sup>10</sup> Пълнопушенето след завършване на активно лечение за ПК увеличава риска от повторно развитие или от появата на второ злокачествено заболяване.<sup>11</sup>

**Наблюдение за поява на рецидив.** Съгласно препоръките на NCCN за лечение на ПК се препоръчва проследяване на серумните нива на PSA да се извършва на всеки 6-12 месеца за първите пет години, а след това – веднъж годишно. В България диспансерното наблюдение на болни с онкологични заболявания се регламентира от Наредба № 8 на Министерство на здравеопазването от 3 ноември 2016 г. *За профилактичните прегледи и диспансеризацията.*<sup>12</sup>

**Наблюдение и скрининг за появата на друго първично злокачествено заболяване.** Съществува, макар и малък, повишен риск от поява на второ първично злокачествено заболяване на пикочен мехур и дебело черво и ректум при пациенти, провели лъчелечение за ПК, в сравнение с тези, при които е проведено радикално оперативно лечение.<sup>13-15</sup> Наличните към момента доказателства не подкрепят промяна в честота или интензитета на провежданите обичайни скринингови мероприятия за ранно откриване на карцином на пикочен мехур и дебело черво/ректум при пациенти, преживели ПК, но се препоръчва към тези индивиди да се подхожда с повишено внимание.<sup>4</sup>

**Оценка и управление на нежелани физически и психосоциални ефекти, предизвикани от ПК и неговото лечение.** Пациентите, преживели ПК, трябва редовно да бъдат прегледани за наличие на нежелани физически и психосоциални ефекти, предизвикани от карцинома и от неговото лечение. Фокус на оценката следва да бъде съобразен с вида на проведеното лечение и актуалното състояние на пациента и неговото заболяване, така че да се изберат най-подходящите начини за самостоятелно справяне с проблемите, както и да се изработят клинични



## ПРЕПОРЪКИ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

стратегии за подкрепа и лечение. За целта е желателно да се извърши базова оценка на свързаното със здравето КНЖ преди започване на лечението и последващо (поне веднъж годишно) проследяване, което е основен елемент на качествените подкрепящи грижи за пациенти, преживели ПК.<sup>16</sup> При липсата на валидирани инструменти за оценка и скрининг разговорът за отделителната и сексуалната функция може да разкрие тежестта на симптомите, изпитвани от пациента. Споделеното вземане на решения за проблемните области, съобщени от пациента, може да помогне за клиничното поведение, включително дали болният да бъде насочен за консултиране от специалист.<sup>4</sup>

*Анемия.* Тя е обичаен нежелан страничен ефект от прилаганата андроген-потискаща терапия (АПТ), чието въздействие върху хемопоезата води до поява на нормохромна нормоцитна анемия.<sup>17</sup>

*Дебелочревна дисфункция.* Обичайно е по време на провежданото лъчелечение болните да изпитват колоректални проблеми като нередовно изхождане, ексцесивно отделяне на газове, ректални крампи, колики и диария. Ректално кървене, особено при пациенти, приемащи антикоагуланти и/или *Aspirin*, можа да е резултат на телеангиектазия и/или изтъняване на ректалната лигавица. Остриите състояния реагират добре на прилагане на омекотяващи лаксативи, топикални стероиди и противовъзпалителни средства.<sup>18</sup> Персистиращо и субакутно кървене налага внимателна оценка и лечение от специалист гастроентеролог. Ректална улцерация се асоциира с повишен риск от развитие на ректoureтерална фистула, особено при пациенти с травмирани тъкани и такива, при които са проведени дълбоки биопсии с каутеризация на телеангиектатични тъкани.<sup>4</sup> Други късни ефекти от ПК и неговото лечение включват сфинктерни нарушения, инконтиненция, болка и чести императивни позиви за дефекация.

*Сърдечносъдови и метаболитни ефекти.* Има съобщения, че провеждането на АПТ оказва влияние върху протичането на диабет и сърдечносъдови заболявания, но все още не е известно в каква степен нараства рискът.<sup>19</sup> Въпреки това, има данни, че смъртността от сърдечносъдови заболявания при болни, провеждащи АПТ, е със 17% по-висока в сравнение с останалата популация<sup>20</sup>, което не се потвърждава от други изследвания<sup>21, 22</sup>. Развитието на метаболитен синдром при болни, провеждащи АПТ, също се асоциира с провежданото лечение. По правило АПТ може да доведе до затлъстяване, загуба на мускулна маса, намалена инсулинова чувствителност, високи нива на липопротеини и натрупване предимно на подкожна мастна тъкан.<sup>23</sup> Основните насоки за превенция и лечение на метаболитния синдром са насочени към повлияване на специфичните рискови фактори чрез промяна на начина на животи, а при необходимост чрез провеждане на фармакотерапия.

*Страдание, депресия, PSA-свързана тревожност.* Страданието, изпитвано от пациентите, преживели ПК, може да се прояви като емоционални, когнитивни и поведенчески преживявания, които дискредитират възможностите на болните да се справят с предизвикателствата и значително влошават тяхното КНЖ.<sup>24</sup> Проучванията показват, че приблизително 30% от болните с ПК изпитват значително общо страдание, при 25% се наблюдава изразена тревожност, а почти 10% страдат от голямо депресивно разстройство.<sup>4</sup> Това е важно, защото освен психологически товар, депресията води до отказ от придържане към назначена терапия, по-чести визити в спешни звена, нарастване на суицидните намерения/опити, нарушения на уринарната и дебелочревна функция след лечение на локализиран ПК.<sup>25</sup> Върху настроението на болните значително влияние оказват и ниските

нива на тестостерон. По правило се препоръчва провеждане на скрининг за депресия при болни, които провеждат АПТ и особено при тези пациенти, които имат в анамнеза си предшестващо депресивно състояние. Свързаната с болестта несигурност е значителен стресов фактор, който значително повлиява КНЖ при повечето пациенти. Тревожността, свързана с резултатите от проведеното изследване на PSA, е обичайно за пациентите с ПК, а симптомите могат да се открият седмици преди провеждането на изследването.<sup>26</sup>

*Риск от фрактури/остеопороза.* Негативните ефекти на АПТ върху костния метаболизъм са добре известни. Проучванията показват усилена загуба на костна маса при пациенти, лекувани с АПТ<sup>27</sup>, както и значително повишен (от двукратно до петкратно) риск от развитие на фрактури в сравнение с останалата популация<sup>28, 29</sup>. Ето защо в своите правила за лечение на ПК NCCN препоръчва всички болни, провеждащи АПТ, да получават ежегодно профилактичен енократен курс със *zoledronic acide* 4 mg венозно, *denosumab* 60 mg два пъти годишно или *aledronate* 70 mg/седмично през устата с цел запазване на костната плътност.<sup>30</sup>

*Сексуална дисфункция/нарушен имидж на тялото.* Биологичните и психосоциални аспекти на сексуалната функционалност са повлияни негативно от ПК и неговото лечение. Голяма част от болните не възстановяват своята сексуална годност след проведено оперативно лечение и няма стандартизиран следтерапевтичен подход, който да сведе до минимум проблемите, свързани най-вече с еректилната дисфункция.<sup>31-33</sup> Въпреки че е спорно, ранната рехабилитация на функцията на пениса след оперативно лечение може да подобри сексуалната функция и да предотврати настъпването на трайни органични увреждания вследствие на нервно-вакуларни наранявания и фибро-

за. Ранно включване на фосфодиестеразни инхибитори тип 5 (PDE-5), като *sildenafil*, *tadalafil* и *vardenafile* могат да спомогнат за запазване на гладката мускулатура и да подобрят еректилната функция посредством подобряване на тъканното оксигениране.<sup>4, 34</sup> Проблеми, свързани с либидото и еректилната функция, които могат да продължат и с години, се наблюдават и при пациенти, които провеждат лъчелечение за ПК, самостоятелно или в комбинация с АПТ.

Сексуалната дисфункция при мъже, преживели ПК, не е резултат единствено на еректилни проблеми, но обичайно има комплексна генеза и бива повлияна и от други фактори, като междуличностни взаимодействия, депресия, тревожност, тъга, сексуална дисфункция на партньора и коморбидни състояния. Ето защо е желателно болните да бъдат разпитвани целенасочено за промени, настъпили в тяхното тяло от проведеното лечение, особено когато страничните ефекти доминират в ежедневието на пациента.

*Сексуална интимност.* Всички видове терапии, прилагани за лечение на ПК, могат да повлияят еректилната функция на пациента, което силно тревожи болните, независимо че тя се възстановява нормално, и това значителна степен повлиява взаимоотношенията между партньорите в двойката.<sup>4</sup> Взаимоотношенията с партньора оказват огромно влияние върху еректилната функция и нейното възстановяване, а сексуалната неудовлетвореност на партньора повлиява негативно както еректилната способност, така и чувството на удовлетвореност на пациента. Върху сексуалните взаимоотношения в двойката негативно влияние могат да окажат и други фактори, съпътстващи лечението на ПК, като следоперативна уринарна инконтиненция, радиационни колоректални и везикоуретрални увреждания, горещи

## ПРЕПОРЪКИ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

вълни, гинекомастия, покачване на телесно тегло, загуба на либидо и промени в характера и повишена раздразнителност от хормоналната супресия. Всичко това налага прилагане на мултидисциплинарен подход спрямо двойката, която следва да бъде обгрижвана като единно цяло<sup>35</sup>, още повече, че страданията, изпитвани от преживелите ПК и техните партньори, се влияят взаимно<sup>36</sup>.

**Уринарна дисфункция.** Стрес-инконтиненцията (инконтиненция след простатектомия) е симптом, който тревожи болните след оперативно лечение за ПК.<sup>37</sup> Има тенденция уринарната дисфункция да се подобрява във времето и да достигне стабилни нива след края на първата година.<sup>4</sup> Лъчелечението на ПК също води до проблеми в уринирането както по време на третиране, така и години след неговото завършване – стриктура на уретра, инконтиненция, императивни позиви за уриниране, свръхактивен пикочен мехур, образуване на фистули, хематурия, намален капацитет на мехура, намаляване на струята и често нощно уриниране.<sup>38</sup> Тъй като голяма част от болните, преживели ПК и неговото лечение, не са склонни да споделят свободно за наличието на проблеми, свързани с уринирането, е желателно те да бъдат специално разпитвани предвид съществуващите различни възможности за лечение.<sup>4</sup> Редица коморбидни състояния, като захарен диабет, също могат да играят роля за развитието на уринарна дисфункция.

**Вазомоторни симптоми.** По правило АПТ се асоциира с поява на голям брой нежелани странични реакции като вазомоторна симптоматика (топли вълни), намалено либидо, сексуална дисфункция и умора. Топли вълни се наблюдават при почти 40% от болните, които провеждат АПТ, и могат да персистират години след

нейното приключване.<sup>4</sup> Макар и не одобрени от Агенцията за храни и лекарства на САЩ (FDA), за контрол на вазомоторни симптоми от АМТ с успех се прилагат антидепресанти от групата на SSRI, като *paroxetine* 10 mg/дневно или *venlafaxine* 37.5 mg/дневно<sup>4</sup>, а друга възможност е прилагане на *gabapentin*<sup>39</sup>.

**Координиране на грижите.** Лекуващите специалисти онколози би следвало да предоставят план за грижи и проследяване на болни, преживели ПК и неговото лечение, на лекар, предоставящ първична здравна помощ на пациента (ЛППЗП). В него трябва да се включи резюме на проведеното лечение и препоръки за последващото наблюдение, осъществявано и координирано от ЛППЗП. Загължително е обсъждане на ролите и ясно разпределяне на отговорностите между лекуващия онколог и ЛППЗП според наличните ресурси в общността. Лекарите, предоставящи първична медицинска помощ, трябва да запазят ролята си на генерален координатор на медицинските грижи в целия им спектър от откриването, лечението и последващото наблюдение. Загължително е да се съсредоточат върху превантивните мероприятия и контрола на съществуващите коморбидни състояния, да се грижат за общия физически и психологически статус на пациента и да изпълняват тези отговорности от плана за грижи, които са съгласувани с водещия специалист онколог.<sup>4</sup>

## Ограничения

Препоръките за най-добри подкрепещи грижи при пациенти, преживели ПК, според експертния борд на ASCO „са ясни, загълбочени и подходящи, въпреки ограничената наличност на висококачествени доказателства в подкрепа на много от препоръките“. ASCO приема и одобрява препоръките и добавя свои допълнения.<sup>5</sup>

Препоръки за най-добро подкрепящо лечение при пациенти, преживели ПК	
Препоръка	Доказателственост
препоръките, приети от експертния панел на ASCO, са в показани в курсив	
Промоция на здравето	
Оценка на информационните нужди, свързани с ПК, неговото лечение, нежеланите и неблагоприятни ефекти, други здравни проблеми, наличните структури за подкрепа и насочване на преживелите ПК пациенти към подходящите източници, които биха им помогнали да посрещнат тези нужди	0
Съветване на преживелите ПК пациенти да постигнат и подържат здравословно телесно тегло като ограничат приема на висококалорични храни и напитки и промоция на повишената физическа активност	III, 0
Съветване на преживелите ПК да бъдат физически активни не по-малко от 150 минути седмично; това може да включва и натоварващи (силови) физически упражнения	III, 0
Съветване на преживелите ПК пациенти да се придържат към хранителен режим, богат на плодове, фибри и пълнозърнести храни	III, 0
Съветване на пациентите да се придържат към диета, която набляга на приема на: <ul style="list-style-type: none"> <li>• богати на микронутриенти и фитохимични вещества</li> <li>• ниски количества на наситени мастни киселини</li> <li>• прием на поне 600 IU витамин D дневно</li> <li>• адекватен, но не и прекомерен прием на храни, източници на калций (да не се надхвърля дозата от 1200 mg/дневно)</li> </ul>	III, 0
Насочване на преживелите ПК пациенти към квалифициран диетолог за преодоляване на предизвикателствата, свързани с храненето, като напр. интестинални проблеми, които могат да повлияят абсорбцията на нутриенти	III, 0
Съветване на преживелите ПК пациенти да спрат или поне да ограничат приема на алкохол до не повече от две пъти дневно	III, 0
Да се оцени употребата на млотюневи изделия от пациента, преживял ПК, и да се насочи към специалист за отказване от млотюнопушене; съветване на пациентите да избягват употребата на млотюневи изделия	III, 0
Наблюдение за поява на рецидив	
Измерване на серумните нива на PSA на всеки 6-12 месеца през първите 5 години и след това – веднъж ежегодно. <b>Специалистите, ангажирани в лечението на ПК, могат да препоръчат и по-често изследване на серумните нива на PSA през първите години след приключване на активното лечение при определени болни, които са с повишен риск от рецидив и/или са показани за провеждане на спасителна терапия. Точната схема на проследяване на нивата на PSA се определя от специалиста, лекуващ онкологичното заболяване, в сътрудничество с лекаря, оказващ първична здравна помощ на пациента</b>	IIA
Болни, при които се установяват високи стойности на PSA, трябва да бъдат насочени от техния ЛППЗП за последваща оценка и лечение	0
Веднъж годишно на болните, преживели ПК, се извършва дигитално ректално изследване на простата (координирано с онколог с цел избягване на дублиране на изследването) <b>Лекарят, предоставящ първична здравна помощ, трябва да обсъди със специалиста онколог, лекуващ пациента, нуждата от провеждане на ежегодно дигитално ректално изследване, тъй като е пряко свързано с откриването на рецидив при пациенти, преживели ПК</b>	IIA

## ПРЕПОРЪКИ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

Наблюдение и скрининг за поява на друго първично злокачествено заболяване	
<p>Придържане към препоръките на ACS за скрининг и ранно откриване (<a href="http://www.cancer.org">http: www. cancer.org</a>)</p> <p>Преживелите ПК пациенти, при които е проведено лъчелечение, може би са изложени на повишен риск от развитие на карцином на пикочен мехур и колоректален карцином (доказателства 2А) и може да се наложи да следват правилата за скрининг за високо рискови пациенти</p> <p><b>Болният и неговият АППЗП трябва да бъдат информирани за риска от развитие на карцином на пикочен мехур и колоректален карцином след провеждане на тазово лъчелечение; болните трябва да преминат рутинен скрининг за наличие на колоректален карцином, както е според сега съществуващите препоръки, и да бъдат оценявани за наличие на признаци и симптоми, предполагащи наличието на карцином на пикочен мехур и/или колоректален карцином</b></p>	I
<p>При преживели ПК пациенти, които имат хематурия, трябва да се извърши цялостно изследване, <b>за да се установи причината за появата на симптома</b> и да се отхвърли наличието на карцином на пикочния мехур, включително и насочване към уролог за извършване на цистоскопия, <b>както и за извършване на оценка на горни пикочни пътища</b></p>	II C
<p>Пациенти, преживели ПК, които се оплакват от персистиращо ректално кървене, болка или други симптоми с неясен произход, трябва да бъдат насочени към подходящ специалист, включително и към лекуващия лъчетерапевт, за извършване на задълбочена оценка <b>на причината, довела до поява на симптома, и евентуално наличие на колоректален карцином</b></p>	0
Оценка и управление на нежелани физически и психосоциални ефекти, предизвикани от ПК и неговото лечение	
Анемия	
<p>Пациенти, провеждащи АПТ, са изложени на специфичен риск от поява на анемия; препоръчва се ежегодно проследяване на пълна кръвна картина и мониториране на нивата на хемоглобин, <b>особено при пациенти, които изпитват симптоми, предполагащи наличие на анемия</b></p>	0
Чревна дисфункция	
<p>Обсъждане на чревната функция и симптоми от страна на дебело черво (напр. ректално кървене) с пациентите, преживели ПК</p>	0
<p>При пациенти, преживели ПК, които се оплакват от ректално кървене и при които скрининговите изследвания за колоректален карцином са негативни, се препоръчва лечение с омекотители на изпражненията, повърхностни стероиди или противовъзпалителни средства</p> <p><b>При пациенти, преживели ПК, които се оплакват от ректално кървене след проведено лъчелечение, трябва да се отхвърли наличие на колоректален карцином и да бъде назначено подходящо лечение в сътрудничество с лекуващия лъчетерапевт; поведението може да включва кортикостероиди като ректални супозитории, омекотители на изпражненията и промени в диетата</b></p>	
<p>Пациенти, преживели ПК и неговото лечение, които изпитват персистиращи ректални симптоми, като кървене, сфинктерна дисфункция, чести и императивни позиви за дефекация, се насочват към съответен специалист</p>	
Сърдечносъдови и метаболитни ефекти (специфични рискове за болни, провеждащи АПТ)	
<p>Да се следват правилата за добра медицинска практика за оценка и скрининг на сърдечносъдови рискови фактори, правилата за наблюдение и контрол на артериално налягане, липиден профил и серумни нива на кръвна глюкоза</p>	I C

<b>Страдание, депресия, PSA-свързана тревожност</b>	
Оценка на страданието, депресията и тревожността, свързана с мониториране на нивата на PSA, при първата визита, през подходящи интервали и когато е <b>клинично показано</b>	0
Контрол и лечение на страданието и депресията с помощта на консултативна помощ и лекарствена терапия, когато това е необходимо	
Ако консултативната помощ и назначеното лечение не довеждат до желаните резултати, пациентите, преживели ПК и неговото лечение, се насочват към подходящ специалист за по-нататъшна оценка и лечение	
<b>Риск от фрактури/остеопороза</b>	
Оценка на риска от фрактури при болни, провеждащи АПТ или провели по-стари радиационни техники на лечение, посредством измерване на костната плътност (DXA) и оценка на риска от фрактури според правилата на СЗО	IIA
При пациенти с висок риск от фрактури се започва лечение с бифосфонати ( <i>aledronate</i> 70 mg седмично, <i>zoledronate</i> венозно 4 mg/годишно) или <i>denosumab</i> 60 mg 2 пъти годишно	
<b>Да се изработи стратегия за сътрудничество между специалистите, лекуващи ПК, и лекаря гоставчик на първична здравна помощ за оптимизиране на костното здраве при пациентите, изложени на риск от развитието на остеопороза; стратегията трябва да бъде изработена след внимателно обсъждане на ползи и рискове, с които е свързано лечението с посочените медикаменти</b>	
<b>Сексуална дисфункция/нарушен имидж на тялото</b>	
Обсъждане на сексуалната функция с преживелите ПК пациенти	0
Използване на валидирани инструменти за наблюдение на еректилната функция	
Към пациенти с еректилна дисфункция може да се подходи по различни начини, включително рехабилитация на функцията на пениса или предписване на фосфодиестеразни инхибитори тип 5 (PDE-5) (напр. <i>sildenafil</i> , <i>tadalafil</i> и <i>vardenafile</i> ).	
Насочване на пациентите, преживели ПК и неговото лечение, с персистираща сексуална дисфункция към уролог, специалист по сексуално здраве (сексолог), или психотерапевт за оценка на възможностите за съвет и лечение	
<b>Сексуална интимност</b>	
Окуражаване на двойките да споделят за проблеми, свързани със сексуалната интимност, и при необходимост да се насочат за консултиране и подкрепа	0
Предписване на медикаментозна терапия при наличие на еректилна дисфункция	
Съветване на двойките да прилагат при необходимост помощни средства, които биха подобрили еректилната функция при мъжа, както и постменопаузалните симптоми при жените; консултиране със сексолог или с психолог с експертен опит в сексологията	
<b>Уринарна дисфункция</b>	
Обсъждане на функцията на отделителните пътища (напр. струята при уриниране, трудното изпразване на мехура) и наличието на инконтиненция при пациенти, преживели ПК	0
Да се обмисли курс на лечение с антихолинергични средства (напр. <i>oxybutine</i> ) при пациенти с проблеми като никтурия, често уриниране и императивни позиви за уриниране; при пациенти с трудно уриниране (тънка струя) да се обсъди лечение с алфа-блокери (напр. <i>tamsulosin</i> )	
Пациенти с инконтиненция след простатектомия да се насочат към физиотерапевт за рехабилитация на тазовото дъно или поне да бъдат съветвани с цел укрепване на тазовото дъно да изпълняват упражненията на Kegel за мъже	
Консултиране на пациентите с ПК и с персистираща инконтиненция и/или други симптоми, свързани с уринирането, към уролог за по-нататъшно изследване и оценка (уродинамични изследвания, цистоскопия) и обсъждане на терапевтичните възможности, включително и оперативни интервенции за поставяне на уретрален слинг или на изкуствен уринарен сфинктер	

## ПРЕПОРЪКИ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

Вазомоторни симптоми (топли вълни; специфични рискове за мъже, провеждащи АПТ)	
<p>Въпреки че не са одобрени от FDA за тази индикация, лечение със SSRI, SNRI или <i>gabapentin</i> може да доведе до облекчаване на вазомоторните симптоми при пациенти с ПК</p> <p><b>Експертният съвет на ASCO смята, че са необходими допълнителни клинични изследвания за валидиране на тази препоръка. До този момент лекарите трябва да са наясно с възможността от развитие на вазомоторни симптоми при пациенти, провеждащи АПТ, и трябва да обсъдят с пациентите си рисковете, ползите и разходите на наличните терапии за възможно облекчаване на симптомите</b></p>	0/1 – проучване за <i>gabapentin</i>
Координиране на грижите	
<p>Лекуващият специалист онколог се насърчава да предостави обобщена информация за проведеното лечение и план за грижите за пациента, преживял ПК, на лекаря, предоставящ първична здравна помощ, когато грижите за пациента биват прехвърлени към него; лекарят онколог и лекарят, предоставящ първична здравна помощ, трябва да обсъдят основните компоненти на плана за грижи при пациенти, преживели ПК, и да определят ролите и да разпределят отговорностите според състоянието на пациента и наличните ресурси в звената за оказване на първична помощ</p>	0
<p>Лекарят, предоставящ първична здравна помощ, трябва да запази своята роля на координатор за общите медицински грижи в периода от откриването на ПК, по време на активното лечение и в периода след него, като се фокусира основно върху превантивните грижи за болния, контрола на съществуващите коморбидни състояния; редовно да извършва оценка на цялостния физически и психосоциален статус на болния върху тези компоненти на грижите, които са част от неговите отговорности според изработения със специалистта онколог план</p>	
<p>Поне веднъж годишно да се оценява за наличие на продължаващи и/или късни ефекти от ПК и неговото лечение; препоръчва се използване на стандартизирани и валидирани инструменти като EPIC-CP</p>	
<p>Да се насърчава включването и активното участие на съпрузи, партньори и болногледачи в обичайните грижи за пациенти, преживели ПК</p>	
<p>Препоръчване и насочване на пациенти, преживели ПК и неговото лечение, към подходящи социални групи за взаимопомощ и подкрепа</p>	
<p>Ниво на доказателство: I – метаанализи на рандомизирани контролирани проучвания (RCTs); IA – RCT на преживелите ПК пациенти (PCS – prostate cancer survivors); IB – RCT, проведени с PCS в няколко сайта, IC – RCT не се базира на PCS, но характерно за общата популация за изпитван специфичен дългосрочен или късен ефект (например поведение при инконтиненция, еректилна дисфункция, и т.н.); II – не-RCT, проведени при PCS; IIB – не-RCT при PCS и пациенти с ПК в множество сайтове; IIC – не-RCT, небазирано на PCS, но характерно за общата популация за изпитван специфичен дългосрочен или късен ефект (например поведение при инконтиненция, еректилна дисфункция, и т.н.); III – клиничен случай; 0 – експертно мнение, наблюдение, клинична практика, преглед на литературата и пилотно проучване</p>	

## ЛИТЕРАТУРА

1. Валерианова З, Димитрова Н, Вуков М, Атанасов Т. Заболяемост от рак в България, 2013. София: Български национален раков регистър, 2015
2. Заболяемост от рак в България. 2014 [cited 2018 Jun 27]; Available at: [www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov\\_registar/rakov\\_registyr\\_2017.pdf](http://www.sbaloncology.bg/assets/files/rakov_registar/rakov_registyr_2017.pdf)
3. Paterson C, Robertson A, Smith A, Nabi G. Identifying the unmet supportive care needs of men living with and beyond prostate cancer: A systematic review. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19 (4): 405-418
4. Skolarus TA, Wolf AMD, Erb NL, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (4): 225-249
5. Resnick BMJ, Lacchetti C, Penson DF, et al. Prostate Cancer Survivorship Care Guidelines: American

- Society of Clinical Oncology Practice Guideline Endorsement. *Kingston University* 2019; 445-449
6. Boberg EW, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Assessing the unmet information, support and care delivery needs of men with prostate cancer. *Patient Educ Couns* 2003; 49 (3): 233-242
  7. Demark-Wahnefried W, Platz EA, Ligibel JA, et al. The role of obesity in cancer survival and recurrence. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2012; 21 (8): 1244-1259
  8. Hu MB, Xu H, Bai P De, et al. Obesity has multifaceted impact on biochemical recurrence of prostate cancer: A dose-response meta-analysis of 36,927 patients. *Med Oncol* 2014; 10 (4): e0124668
  9. Thorsen L, Courneya KS, Stevinson C, Fosså SD. A systematic review of physical activity in prostate cancer survivors: Outcomes, prevalence, and determinants. *Supportive Care Cancer* 2008; 16 (9): 987-997
  10. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* 2012; 62 (4): 243-274
  11. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Cancer* 2014; 120 (2): 197-204
  12. Министерство на Здравеопазването. Наредба № 8 от 3 ноември 2016 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията. София; 2016. Available at: [https://www.mh.government.bg/media/filer\\_public/2016/11/29/naredba8-profpregled-dispanserizaciq.pdf](https://www.mh.government.bg/media/filer_public/2016/11/29/naredba8-profpregled-dispanserizaciq.pdf)
  13. Murray L, Henry A, Hoskin P, et al. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014; 110 (2): 213-228
  14. Musunuru H, Mason M, Murray L, et al. second primary cancers occurring after I-125 brachytherapy as monotherapy for early prostate cancer. *Clin Oncol* 2014; 26 (4): 210-215
  15. Ots AF, Browne L, Chin YS, et al. The risk of second malignancies after 125I prostate brachytherapy as monotherapy in a single Australian institution. *Brachytherapy* 2016; 15 (6): 752-759
  16. Reeve BB, Stover AM, Jensen RE, et al. Impact of diagnosis and treatment of clinically localized prostate cancer on health-related quality of life for older Americans: A population-based study. *Cancer* 2012; 118 (22): 5679-5687
  17. Grossmann M, Zajac JD. Hematological changes during androgen deprivation therapy. *Asian J Androl* 2012; 14 (2): 187-192
  18. Richter JM, Kushkuley S, Barrett JA, Oster G. Treatment of new-onset ulcerative colitis and ulcerative proctitis: A retrospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36 (3): 248-256
  19. Grossmann M, Zajac JD. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer: How should the side effects be monitored and treated? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74 (3): 289-293
  20. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 2009; 115 (11): 2388-2399
  21. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: Rtog 85-31. *J Clin Oncol* 2009; 27 (1): 92-99
  22. Nguyen PL, Je Y, Schutz FAB, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011; 306 (21): 2359-2366
  23. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009; 181 (5): 1998-2008
  24. Zenger M, Lehmann-Laue A, Stolzenburg J-U, et al. The relationship of quality of life and distress in prostate cancer patients compared to the general population. *Psychosoc Med* 2010; doi: 10.3205/psm000064
  25. Punnen S, Cowan JE, Dunn LB, et al. A longitudinal study of anxiety, depression and distress as predictors of sexual and urinary quality of life in men with prostate cancer. *BJU Int* 2013; 112 (2): E67-E75
  26. Kazer MW, Bailey DE, Chipman J, et al. Uncertainty and perception of danger among patients undergoing treatment for prostate cancer. *BJU Int* 2013; 111 (3b): E84-E91
  27. Eastham JA. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2007; 177 (1): 17-24



## ПРЕПОРЪКИ ЗА НАЙ-ДОБРИ ПОДКРЕПЯЩИ ГРИЖИ...

---

28. Wang A, Obertová Z, Brown C, et al. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: A population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer* 2015; 15: 837
29. Shao YH, Moore DF, Shih W, et al. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int* 2013; 111 (5): 745-752
30. NCCN. Prostate Cancer. NCCN Clin Pract Guidel Oncol 2019; Version 2. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)
31. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 2011; 306 (11): 1205-1214
32. Clavell-Hernandez J, Wang R. Penile rehabilitation following prostate cancer treatment: review of current literature. *Asian J Androl* 2015; 17 (6): 916-922
33. Benson CR, Serefoglu EC, Hellstrom WJG. Sexual dysfunction following radical prostatectomy. *J Androl* 2012; 33 (6): 1143-1154
34. Yuan J, Zhang R, Yang Z, et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 63 (5): 902-912
35. Wittmann D, Montie JE, Hamstra DA, et al. Counseling patients about sexual health when considering post-prostatectomy radiation treatment. *Int J Impoten Research* 2009; 21: 275-284
36. Ko CM, Malcarne VL, Varni JW, et al. Problem-solving and distress in prostate cancer patients and their spousal caregivers. *Support Care Cancer* 2005; 13 (6): 367-374
37. Kopp RP, Marshall LM, Wang PY, et al. The burden of urinary incontinence and urinary bother among elderly prostate cancer survivors. *Eur Urol* 2013; 64 (4): 672-679
38. Michaelson MD, Cotter SE, Gargollo PC, et al. Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2008; 58 (4): 196-213
39. Loprinzi CL, Dueck AC, Khojraty BS, et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). *Ann Oncol* 2009; 28 (4): 641-647



---

**ТРУДНИТЕ РАЗГОВОРИ ЗА ЖИВОТА И СМЪРТТА  
В ПРАКТИКАТА НА ЛЕКАРЯ. ТРАВМАТИЗМЪТ НА  
ЖЕЛАНИЕТО**

---

**д-р Велислава Донкина**

Звено за психологична и немедицинска грижа, СБАЛХЗ – София



# ТРУДНИТЕ РАЗГОВОРИ ЗА ЖИВОТА И СМЪРТТА В ПРАКТИКАТА НА ЛЕКАРЯ. ТРАВМАТИЗМЪТ НА ЖЕЛАНИЕТО

г-р Велислава Донкина

Звено за психологична и немедицинска грижа, СБАЛХЗ – София

## ОБЗОР

Какво се случва в ума и сърцето на лекаря, когато той е със своя пациент, как един лекар мисли, как решава, как живее с онова, което усеща – това са поредица въпроси, чиито отговори могат да бъдат много важни, ако се интересуваме не само от това как би могла да се подобри връзката лекар-пациент, но и как да се погрижим по-добре за онези, които винаги са насреща да се грижат – лекарите. Защото те отговарят на въпроса какво всъщност е трудното в това да си лекар. Тези въпроси, поставяни от психоанализата, до голяма степен са предмет на онази група програми в болничните центрове за немедицинска грижа, които са насочени към медицинските екипи.

## Увод

По своята същност, независимо какво мислим, медицината не е точна наука. Този често тревожещ ни, но неоспорим факт, създава много напрежение около неизбежния въпрос за грешките. Всеки лекар прави грешки. И всеки лекар копнее за съществуването на абсолютен стандарт и абсолютен протокол, които да ни избавят от неизбежното. Никой не очаква от лекаря да бъде непогрешим, поне на теория. Дали това действително е така и какви очаквания има самият лекар от себе си? Изискването за една повторна гаранция срещу смъртта е нещото, което всички отправят към лекаря, включително той/тя самият към себе си.

В нашето “модерно” време от лекарите се очаква да бъдат асертивни и устойчиви,

но как се очаква да се справят те с човешките си чувства на безпомощност или несигурност? Как да “побеждават” в борбата да разбират своите собствени чувства, както и тези на пациентите си?

Никой не си дава сметка, че каквото основание имаме да настояваме лекарите да се справят по-добре в ежедневната си комуникация с пациента, такова бихме имали да настояваме за намаляване на техния стрес или бърн аут на работното място. Или поне да си оставим пространство, за да мислим какво ли се случва в техните мисли и чувства... Техническият успех, без съмнение, е основният залог за успех на екипа. Когато работите с група лекари обаче, много често ще чуете колко групи неща се разиграват за тях, отвъд това. Когато лекарят взема своето реше-

ние, той излага своите медицински причини за него. Но и днес не е възможно да се знае предварително дали това решение е правилно. Затова лекарите биха желали да имат “най-обективните” критерии.

Ако науката не е способна да даде гаранции, то решението е субективно – зависи от преценката и опита на лекаря. Това провокира тревога и вина. Традиционно се смята, че най-добрият подход е базиран на научните доказателства. Понякога изглежда също така обаче, че именно това строгото придържане към основата на доказателствената медицина при избора на терапия води до риска да имаме лекари, които избират “пасивно”. Доколко “най-добрата терапия” от клиничната практика съответства на конкретните потребности и ценности на пациента? Колко често се питаме това?... Клиничните алгоритми могат да бъдат полезни за обичайната диагностика и лечение, за различаване на стрептококова инфекция на гърлото от вирусен фарингит, например, но те бързо отпадат, когато лекарят трябва да мисли извън графите, когато симптомите са неясни, нееднозначни или многобройни и объркващи. Както и когато резултатите от едни изследвания са неточни [Groopman, 2007]. При такива случаи, в които най-необходими са проницателността и интуицията на лекаря, алгоритмите и протоколите обезкуражават лекарите да мислят творчески, да усещат, да черпят от цялостния си емоционален и преживелищен опит на личност.

### Чувствата и умът на лекаря

Мислят ли различно различните лекари? Как “трябва” да мисли един лекар? Разбира се, един клиницист трябва да взема предвид научните изследвания, клиничните проучвания при избора на дадена терапия. Има ли обаче различни форми на мислене?

Има ли форми на мислене, които повече или по-малко преобладават в дадена специалност? Изследването как мисли един лекар и как той/тя може да мисли още по-добре, е начин да се намали честотата на грешките, които правим. На всеки лекар, дори и най-блестящият, се случва да постави грешна диагноза или да избере погрешна терапия. Изследванията на този феномен показват: 15% от диагнозите са погрешни, само при 4% от тях причина за неточността е неадекватно медицинско познание. Около 80% от диагнозите, довели до сериозни увреждания, могат да бъдат обяснени с когнитивни грешки. С други думи, лекарите не се препъват заради непознаването на клиничните факти – те много по-често “грешат”, защото попадат в когнитивни и емоционални капани” [Groopman, 2007]. Кои са тези капани и какво ги предизвиква?

Каквото и обучение да е “претърпял” един лекар, никой никога не е подготвен да говори за Живота или за Смъртта. Защото в каквото и университет да е бил, колкото и блестяща специализация да има, той е човек. Какво означава да говориш с някого в един от най-тежките за него моменти? Какво е да бъдеш там? Какво се прави пред безпомощността?...

Понякога лекарят няма предимството да ни познава. Тогава той разполага единствено с това, което вижда в момента. И трябва да го обработи бързо. Как мисли той/тя тогава, в условията на натиска на ограничената информация и време? Психологията казва, че в условия на отсъстващо време психиката се опитва да класифицира максимално бързо, опирайки се на понятийните категории в нашия опит [Barracough J, 1999]. Към тях се добавят нашите несъзнавани мотиви – цели, очаквания, желания. Комбинацията от тези две психични явления поражда т.нар. когнитивни или възприятелни грешки.

### **Когнитивни грешки, интуицията и други аспекти на работата на ума**

Човешкият ум, бил той лекарски или не, работи по точно определени механизми, особено когато става дума за ситуации, свързани с неяснота, липса на информация, времеви натиск или психични и емоционално въздействащи фактори – очаквания, желаниа и надежди, касаещи самия автор на действието или неговия обект [Böhmer, 2010]. Когнитивните грешки (“изглеждаше здрав”, “изключихме всичко”, “нищо не говореше за...”) възникват като бързи, базирани на предишен опит заключения, които се формират, за да помагат да се преодолее сблъсъкаът между неопределеността и необходимостта от преценка и решение. Тук трябва да прибавим и несъзнаваната подпорова обработка на информация, т.нар. интуиция. Това е друг аспект на придобития опит, който действа като мигновен източник на информация. Интуицията обаче носи и своите рискове – можеш ли да вярваш? Колко е хигиенично да се вярва? В каква степен интуитивните допускания могат да бъдат приемани за основателни? Силата на интуицията играе голяма роля; тази на първото впечатление, което повлиява ултимативно паметта и взимането на решение, също. Този несъзнателен натиск към интуитивно завършване на гецалта, т.е. на липсващото в една задача, прибавени към изискването за бърз и (разбира се, ако сме честни) задължително верен анализ – всичко това определя хода на мисълта и пътя на взимане на решение. Много пъти тези допускания и проблясвания на инсайтна мисъл са действително верни, дори много повече пъти, отколкото сме свикнали да мислим. Проблемът е, че много пъти те са субективно верни, т.е. те са верни принципно, през призмата на опита, но не винаги в конкретния случай.

Всички се чудим защо лекарят задава определени въпроси или навлиза в неочаквани области, когато събира информация при срещата ни в кабинета. Всички се питаме какво точно го е довело до определена диагноза и лечение и отхвърляне на алтернативите. И макар, особено когато ние самите сме пациенти, да слушаеме внимателно какво казва и да се опитваме да гадаем по израза на лицето му, често остава една объркана, неясна представа за това какво реално протича в ума му. Това е така, защото всъщност една състоятелна медицинска преценка включва всичко това: смесицата от интуиция, първи впечатления, гецалт и бабен доказателствен анализ. Това изисква време – може би най-скъпата стока в здравната система и огромен психичен ресурс. И ако въпросът какво да направят лекарите, при които прегледите са разписани до минути, за да намерят време да мислят, изглежда труден, то тук може да поставим един още по-труден: как да се поддържа този толкова изчерпващ се ресурс на психична енергия ежедневно, с години у един лекар?

Днес медицината не е отделена от парите. Доколко интензивният маркетинг от страна на фармацевтичните компании действително няма как да не влияе върху съзнателното и несъзнателно взимане на решение? И тук не говорим за съзнателни решения, мотивирани от желанията за финансова облага, а за нещо много по-финно: всички хора са податливи на фини и не толкова фини внушения, скрити послания и впечатления, които ни посочват онова, от което се нуждаем, или онова, което и без друго искаме да чуем. Така работи човешкото съзнание и в това не можем да обвиняваме никого.

### **Решения от плът и кръв**

Начинът, по който онкологът премисля полезността на сложни и трудни терапии,

изисква не само разбиране, но и чувствителност. Не само разбиране на науката, но също така разбиране на личността и душата на пациента. Колко риск сме готови да поемем, как искаме да живеем живота си? Кое лечение най-добре подхожда на темперамента и начина на живот на всеки пациент. Дотук изиксванията към един единствен лекар изпълват характеристиките за дейността на няколко различни специалисти. Не е ли твърде много?

В медицинската практика съществува нещо много специфично, както пише Групман [Groopman, 2008]: там не съществува лукът на мисленето само за себе си, там всяко мислене е конкретно и е неотделно от действието. Повечето специалисти в различните професии имат възможност първо да съберат информация, след което да я анализират и тепърва след това да пристъпят към процес на планиране. Лекарите по-скоро започват да мислят диагнози от първия момент, в който се срещнат с пациента. Докато казват “здравейте”, те вече изследват, измерват пациента, регистрирайки неговата бледност или руменина, наклона на главата му, движенията на очите и устата му, начинът, по който става и сяда, тембърът на гласа му, честотата и дълбочината на дишането му. Техните представи за това какво не е наред продължават да се развиват, докато те се взират в очите му, преслушват сърцето му, палпират черния му гроб, разчитат комплекта с изследванията му. За да е човешки възможно това, трябва да се използват съкратени процедури.

Откъде идва този натиск да се действа и мисли едновременно? От изискването за една повторна гаранция срещу смъртта е нещото, което всички отправят към лекаря, включително той/тя самият към себе си – изискване за непогрешими решения от плът и кръв.

## Емоционалните измерения на диалога

В това пътешествие в умовете на лекарите стигаме до емоционалния диалог между лекар и пациент. “Дали изглежда, че лекарят харесва пациента и дали пациентът харесва лекаря – тези чувства не остават тайна и за двете страни. В изследванията на лекари от първичната помощ – терапевти и хирурзи – се установява, че пациентите знаят забележително точно какво в действителност лекарят усеща към тях. Тази информация идва от невербалното и несъзнателно поведение” [Holl, 2018]. Скрытите чувства имат своята роля. Екстремната възбуда, крайното отчаяние, желанието и неговото отсъствие, това да (не)харесваш толкова много предграждъците, близостта и колко е да харесваш “достатъчно” са една сложна поредица от каскадни несъзнателни емоционални феномени, които всяко човешко общуване провокира. Предишният опит на всеки човек, личното му психично структуриране (начинът, по който мислим, оставаме в баланс, търсим своето признание или оценка) формират безотказно нашите реакции пред несигурността. Тя представлява най-мощният фактор на кризи, което задейства всички възможни налични механизми, които да осигурят баланс. На теория несигурността изглежда сякаш може да се управлява и всички ние мечтаем за това. Затова лекарите копнеят да съществуват алгоритми и най-стриктни критерии, опират се на лабораторни тестове и на протоколи, правят консилиуми. Всъщност истината е, че несигурността не може да се управлява. Единственото “сигурно” е, че тя съществува. Това на практика означава, че винаги можем да се провалим, а провалът е нещо, което всички силно ненавиждаме.

В медицината тази ситуация на постоянно присъстваща неизвестност и не-



сигурност травмира ежедневно и поставя ума и сърцето на лекаря в болезнено очакване за едно вече преживяно веднъж, вече случвало се някога и оттогава непрекъснато тревожно очаквано да се завърне отново разочарование. Включително от себе си.

### **Травматизмът на желанието**

Той включва всичко това. За да го избегне, човек трябва да успее не малко. Да останеш този, който си – отвъд алгоритмите, фалшивият селф и отвъд настояването, че да имаш чувства е “непрофесионално”. Да си позволиш да усещаш всички тези “забранени” неща, да позволиш да срещнеш собствената си безпомощност, несигурност и страх в един не просто труден, а ужасен разговор за живота и смъртта. За надеждата и истината.

Лекарите, като всички хора, демонстрират някои типични форми на поведение, когато се налага да действат пред несигурността – убеждаване, че сме прави, фокусиране върху положителното, страх [Goopman, 2013]. “Казвам на пациентите, че ще направя всичко, което ми е възможно, за да се опитам да помогна, а това означава, че аз също се опитвам да приема, че е възможно да се проваля... Опитвам се да кажа, че колкото по-агресивна е болестта, толкова по-агресивно е лечението..., а всъщност ми се иска да кажа просто: Спокойно, всичко ще е наред...” [Goopman, 2013].

### **Непризнатите загуби и скръбта на лекаря**

“Спри да желаеш и тогава ще получиш всичко, което желаеш” – пише Епиктет за Медея. Но никой никъде не е казал как се прави това. Как човек приема вината, провалите и нарцистичната рана да каже: “Мога само толкова.”? Опитът да се под-

тискат чувствата създава психично напрежение, което създава трудност да разберем и да отреагираме адекватно. Когато всичко това е много трудно, един лекар реагира с ненавист и се отчуждава, защото това е единственият начин да се отгърпне и защити. Така Човекът става второ, трето. Пациентът е виновен, за да не е виновен лекарят – пациентът не се е грижил добре за себе си, не е дошъл по-рано, т.е. той сам е отговорен за болестта.

Да приемеш пациента си, означава да приемеш себе си – толкова, колкото можеш, такъв, какъвто си. Веднъж почувствал се не сам и в сигурни ръце, пациентът вече има стабилността да предизвика собствените си ресурси за справяне. “След като потребителката новина ми беше казана прямо и категорично, на мен ми беше нужно някой да ме насочва, да осигури баланс, да повдигне съмнение, да подчертае, че не е сигурно, защото иначе аз трябваше да си го мисля сам, а това е ужасяващо... Някой да мисли за мен и с мен, защото, макар и в друга ситуация да можех интелектуално да преценя, аз сега чисто интуитивно не можех...”

Разбира се твърде интензивната близост може да повлияе също толкова негативно, колкото отчуждението. Мощните положителни чувства и опасността да виждаме онова, което предпочитаме за тези, на които държим. “Това е лечим рак, но аз се отлагах и отлагах... Просто не исках да подлагам някого на тази възраст, някого, когото толкова харесвам, на неудобството на тези процедури... И поради това, просто изпуснах диагнозата...” [Goopman, 2013].

### **“Тайната”**

Съществува един субективен фактор, който играе ролята на свързващо звено. Това е личността – тази на лекаря и тази на пациента. И когато между тези две личности, с различна история, с различна струк-

тура и функциониране, (лекарят и субективният фактор – личността и живота на пациента) се случва магията на човешката връзка (без това да означава размиване или пристъпване на граници, без да се стига до сближаване, което прекъсва добронамерената неутралност), тогава става възможна надеждата, без да се спестява истината. Такава, каквато може да бъде, и толкова, колкото я има. Без всички да се правят, че болестта или смъртта ги няма. Защото има случаи, в които единствено тяхното зачитане и признаване прави възможно изобщо да се прави “нещо”.

Понякога (поради някои озадачаващи, неясни или смущаващи феномени) лекарят изразява неувереност, отделя време за разсъждения или си позволява да бъде уязвим и след това реструктурира проблема. Когато това се случва, става възможно едно разбиране за конкретните измерения – нещо доста тревожещо, понеже стъпва крачка встрани от обичайната протоколна практика, разбиране за индивидуалните причини. Много пъти това включва личността и историята на пациента. Понякога дори едно разбиране за социалната среда и немедицинските причини, например защо е трудно за един човек да следва едно предписано лечение. Тази среща между личности прави магията на лекуването възможна. Защото в медицината, както в психоанализата (дори спешна или инвазивна, кардинална или терминална), онова, което всъщност лекува, е връзката.

## Заклучение

Кабинетът на лекаря не е конвейерна линия, независимо от парите и натиска на времето. Един лекар не може да бъде лекар, ако едното му око следи часовника, а другото – монитора на компютъра. Лекарят е някой, който знае, но мисли, чувства и е насреща. Да се оставиш да бъдеш лекуван, оз-

начава да се довериш, а да се довериш, означава да имаш надежда.

“Във всяко обещание за биологично възкресение се крие заплахата от биологичен бунт. Да го знаеш, да го очакваш и да понасяш мисълта за него, е по-трудно, отколкото да жонглираш с чинии. Защото жонглирането предполага едно единствено, отработено, повтарящо се движение и баланс” [Bukberg J, 1984]. Да бъдеш лекар е като да си добър родител – да имаш свой живот, но да бъдеш насреща, когато и докато е необходимо. И да не се стахуваш да чуеш онова, което някой иска да ти каже.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долто, Фр. Всичко е език. Колибри, София, 2006
2. Долто, Фр. Да говорим за смъртта. Колибри, София, 2019
3. Тарейн, М. Разговорите за болестта и смъртта в медицинската практика. *GP News* 2018; 1: 30-32
4. Aragno A. Transforming mourning: A new psychoanalytic perspective on the bereavement process. *Psychoanal Contemp Thought* 2003; 26: 427-462
5. Balint M. Psycho-analysis and medical practice. *Int J Psycho-Anal* 1966; 47: 54-62
6. Barraclough J. Cancer and emotion: A practical guide to psycho-oncology. John Wiley & Sons, 26.01.1999
7. Böhmer MW. “Communication by impact” and other forms of non-verbal communication: A review of transference, countertransference and projective identification. *Afr J Psychiatry* 2010; 13: 179-183
8. Bromberg PM. The difficult patient or the difficult dyad? Some basic issues. *Contemp Psychoanal* 1999; 28: 495-502
9. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1984; 46: 199-211
10. Cupa D, Gourdon ML, Riazuelo H. Aging process on dialysed patients. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:12
11. Ed. Kissane D, et al. Communication in oncology and palliative care. Oxford University Press, 2017

## ТРУДНИТЕ РАЗГОВОРИ ЗА ЖИВОТА И СМЪРТТА В ПРАКТИКАТА НА ЛЕКАРЯ

---

12. Groopman J. How doctors think. Houghton Mifflin Harcourt Publ., 2008
13. Hughes P, Kerr I. Transference and countertransference in communication between doctor and patient. *Advan Psych Treat* 2000; 6: 57-64
14. Kathol R, Gatteau S. (2007). Healing body and mind: A critical issue for health care reform. Westport, CT, US: Praeger Publishers/Greenwood Publishing Group
15. McDouall J. Theatres of the body. A psychoanalytic approach to psychosomatic illness. New York, Norton, 1989
16. Nunberg H. Psychological Interrelations between physician and patient. *Psychoanal Rev* 1938; XXV (3): 297-308
17. Sandler J. Countertransference and role-responsiveness. *Int R Psycho-Anal* 1976; 3: 43-47





ЭКСПЕРТЕН БОРД



# ЕКСПЕРТЕН БОРД

## ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

**проф. д-р Асен ДУДОВ**

*Аджибадем Сити Клиник – София*

**д-р Ася КОНСУЛОВА**

*КОЦ – Бургас*

**д-р Валентин ИВАНОВ**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**д-р Веселина КОЛЕВА**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**доц. д-р Димитър КАЛЕВ**

*СБАЛОЗ М. Марков – Варна*

**чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**

*Медицински университет – София*

**проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА**

*УСБАЛО – София*

**д-р Желязко АРАБАДЖИЕВ**

*Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София*

**д-р Захари ЗАХАРИЕВ**

*МБАЛ Уни Хоспитал - Панагюрище*

**проф. д-р Иван ДЕЧЕВ**

*УМБАЛ Св. Георги – Пловдив*

**проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА**

*Аджибадем Сити Клиник – София*

**д-р Камен НЕДЕВ**

*Аджибадем Сити Клиник – София*

**доц. д-р Марин ГЕОРГИЕВ**

*УМБАЛ Александровска – София*

**д-р Милен КАРАИВАНОВ**

*УМБАЛ Георги Странски – Плевен*

**доц. Милка ГЕОРГИЕВА**

*Българско дружество по патология*

**доц. д-р Надя ДИМИТРОВА**

*European Commission, Joint Research Centre, Italy*

**доц. д-р Павел БОЧЕВ**

*Българско дружество по нуклеарна медицина*

**д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ**

*СБАЛОЗ – София*

**д-р Радослав ПЕТКОВ**

*УМБАЛ Софиямед – София*

**проф. д-р Светлана ХРИСТОВА**

*УМБАЛ Александровска – София*

**проф. д-р Соня СЕРГИЕВА**

*СБАЛОЗ – София*

**проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**

*УМБАЛ Св. Иван Рилски – София*

**доц. д-р Цветин ГЕНАДИЕВ**

*МБАЛ Вита – София*

**проф. чл. кор. д-р Чавдар СЛАВОВ**

*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор  
*доц. д-р Димитър Калев, д.м.*

Графичен и компютърен дизайн  
*Петър Желев*

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД  
Варна, 2019

ISBN 978-619-7094-45-9



9 786197 094459





Бiblioteca *MORÉ* е поредица от публикации на български, предназначена за всички читатели, професионално свързани с доставката на здравни грижи в българската клинична онкология.

Бiblioteca *MORÉ* представя утвърдени автори и авторски дебюти от всички направления на националната и световната онкология.

Бiblioteca *MORÉ* включва монографични трудове с фундаментална и клинична тематики, третиращи актуални проблеми от онкологията на солидните тумори и хематологичните неоплазии.

Бiblioteca *MORÉ* (в перифраза на Хорхе Борхес) е идеен проект, съдържащ всички онкологични творби, които някога са били написани или ще бъдат написани.



Информация за значимостта на рак на гърдата в България, рисковите и протективните фактори и препоръките за профилактика и ранна диагностика може да намерите в книгата на **Библиотека МОРЕ**

*Рак на гърдата – има ли неизползван потенциал за профилактика и ранна диагностика в България от Надя Димитрова (2019 г.)*



БЪЛГАРСКО  
ОНКОЛОГИЧНО  
НАУЧНО  
ДРУЖЕСТВО



СБАЛОЗ ВАРНА



БЪЛГАРСКО  
МЕДИЦИНСКО  
СДРУЖЕНИЕ ПО  
ХЕМАТОЛОГИЯ

  
**МОРЕ**  
**2020**  
[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ  
ОНКОЛОГИЧНИ  
РАЗГОВОРИ И  
ЕКСТРАКТИ

ЕДИНАДЕСЕТА  
НАЦИОНАЛНА  
КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОВЕДЕНИЕ  
ПРИ УРОТЕЛЕН  
КАРЦИНОМ

---

15–17 октомври 2020,  
Варна



Johnson & Johnson

 astellas

Lilly

SANOFI 

 MSD

 Roche

 NOVARTIS  
*caring and curing*

